



№ 3 (34)
 червень 2014 р.
 20 000 примірників
 Передплатний індекс 37639

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Член-корреспондент НАМН
 України
Александр Пархоменко

**Снижение риска
 тромботических
 осложнений при ОКС:
 основные проблемы**

Читайте на сторінці 14



Доктор медицинских наук,
 профессор
Максим Соколов

**Программа
 Stent for Life в Украине:
 первые результаты**

Читайте на сторінці 13



Доктор медицинских наук,
 профессор
Елена Митченко

**Актуальные аспекты
 сердечно-сосудистого риска
 в городской популяции
 Украины**

Читайте на сторінці 20



Доктор медицинских наук,
 профессор
Юрій Іванів

**Вагітна з протезованим
 клапаном: принципи
 лікарського нагляду,
 особливості антикоагулянтної
 терапії**

Читайте на сторінці 30



Доктор медицинских наук,
 профессор
Ірина Головач

**Гарячі новини
 з Європейського
 конгресу ревматологів
 (EULAR)**

Читайте на сторінці 52



**Ранній
 та надійний**
 контроль АТ
 порівняно з
 валсартаном¹

24-годинний
 контроль АТ²

**Більше
 пацієнтів досягають
 цільового АТ^{3,4}**



едарбі

азилсартан медоксоміл

**Усвідом
 необхідність**



1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467-472. 2. White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension, et al. Hypertension 2011;57:413-420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467-472. 4. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479-86.

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагоністи ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** Фармакокінетика. Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ₁. **Фармакокінетика:** біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5-3 години, їжа не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

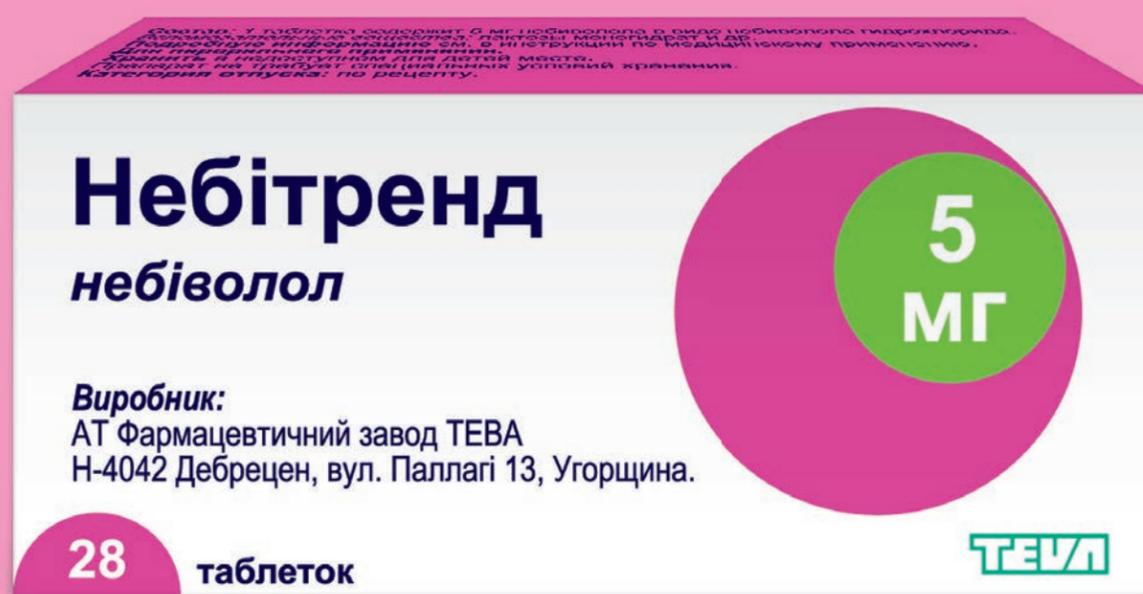
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Такіда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Небітренд

Селективний блокатор β_1 -адренорецепторів



Діюча речовина: 1 таблетка містить 5 мг небівололу у вигляді небівололу гідрохлориду; *допоміжні речовини.*

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів. Код АТС С07А В12.

Показання до застосування. Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність як доповнення до стандартних методів лікування хворих літнього віку (понад 70 років).

Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі. *Есенціальна артеріальна гіпертензія.* Дорослим пацієнтам рекомендовано приймати 1 таблетку (5 мг небівололу) на добу, за можливості в один і той самий час. Небітренд можна застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими гіпотензивними засобами. *Хронічна серцева недостатність.* Таким хворим призначають препарат у випадку хронічної серцевої недостатності без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Лікар повинен мати досвід лікування хронічної серцевої недостатності. Хворі, яким застосовують інші серцево-судинні засоби (діуретики, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II), повинні мати вже підбрану дозу цих ліків протягом останніх 2 тижнів, перш ніж розпочнеться їх лікування Небітрендом. Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг небівололу. За необхідності вже досягнуто дозу можна поетапно знову зменшити або знову до неї повернутися. Лікування небівололом не слід припиняти раптово, оскільки це може призвести до посилення симптомів серцевої недостатності. Якщо необхідно припинити прийом препарату, дозу слід знижувати поетапно, щотижня зменшуючи її на половину. *Хворі з нирковою недостатністю:* рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу можна збільшити до 5 мг. *Хворі з печінковою недостатністю:* досвід застосування препарату таким пацієнтам обмежений, тому застосовувати небіволол протипоказано. Хворі літнього віку (> 65 років): застосовують початкову дозу 2,5 мг на добу. За необхідності добову дозу збільшують до 5 мг. Однак, оскільки досвід застосування препарату пацієнтами віком від 75 років недостатній, лікування хворих цієї вікової категорії потрібно проводити з підвищеною пересторогою і під наглядом лікаря.

Побічні реакції. Побічні реакції при есенціальній артеріальній гіпертензії та при хронічній серцевій недостатності наведені окремо через різницю в захворюваннях, що лежать в основі цих станів. Часто: головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, діарея, підвищена втомлюваність, набряки. Нечасто: порушення зору, бронхоспазм, диспепсія, метеоризм, блювання, свербіж, еритематозне висипання, брадикардія, серцева недостатність, уповільнення АВ-провідності/АВ-блокада, артеріальна гіпотензія, переміжна кульгавість, імпотенція.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Небіволол являє собою рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR-небівололу (D-небіволол та RSSS-небівололу (L-небіволол). Він поєднує дві фармакологічні властивості: – завдяки D-енантіомеру небіволол є конкурентним і селективним блокатором β_1 -адренорецепторів; – завдяки L-енантіомеру він має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/оксидом азоту (NO). При одноразовому і повторному застосуванні небівололу знижується частота серцевих скорочень у стані спокою і при навантаженні як у осіб з нормальним артеріальним тиском, так і в осіб з артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивний ефект при довготривалому лікуванні зберігається. У терапевтичних дозах α -адренергічний антагонізм не спостерігається. *Фармакокінетика.* Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування обох енантіомерів небівололу. Прийом їжі не впливає на всмоктування небівололу, тому його можна приймати незалежно від їди. Вік не впливає на фармакокінетику небівололу. Через тиждень після введення 38% дози виводиться із сечею та 48% – з калом. Виведення незміненого небівололу із сечею становить менше 0,5% від дози. Стан рівноважної концентрації в плазмі крові небівололу у більшості пацієнтів (особи з прискореним метаболізмом) досягається протягом 24 годин, а гідроксиметаболітів – через декілька діб.

Умови відпуску. За рецептом.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

Термін придатності 2 роки.

Р.П. МОЗ України: №UA/12672/01/01 від 04.01.2013.

Виробник: АТ Фармацевтичний завод ТЕВА, Угорщина.

Інформація про лікарський засіб. Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: квітень, 2014.

ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бул. Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 · www.teva.ua

Н.М. Чихладзе, отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии РКНПК, г. Москва, РФ

Место небиволола — бета-адреноблокатора третьего поколения — в лечении больных артериальной гипертензией

Бета-адреноблокаторы (ББ) входят в состав основных пяти классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). ББ — неоднородная по своим фармакологическим свойствам группа лекарственных препаратов, которые различаются по липофильности, наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующего, мембраностабилизирующего и антиагрегантного эффектов.

Эффективность ББ в значительной мере определяется выраженностью селективности к β_1 -рецепторам и наличием дополнительных вазодилатирующих способностей.

Степень β_1 -селективности (кардиоселективности) ББ имеет важное клиническое значение: чем больше она выражена, тем незначительнее влияние ББ на эффекты катехоламинов, опосредуемые β_2 -адренорецепторами (вазодилатация, бронходилатация). β_1 -Селективные ББ в меньшей степени ухудшают метаболизм глюкозы и липидного спектра крови, чем неселективные ББ.

Наиболее выраженная β_1 -селективность у ББ третьего поколения небиволола. Небиволол — наиболее селективный из имеющихся в настоящее время ББ: его селективность к β_1 -адренорецепторам в 321 раз выше в сопоставлении с β_2 -адренорецепторами. При экспериментальном исследовании индекса β_1 -селективности ряда ББ установлено, что у небиволола этот показатель составил 1:360, у целипролола — 1:72, у метопролола — 1:25-20 и у атенолола 1:15-35.

Небиволол является высокоселективным липофильным ББ, без внутренней симпатомиметической активности, с наличием очень важных дополнительных свойств, а именно сосудорасширяющим действием, которое связано с влиянием на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов. Показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксидсинтазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток. В активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота участвуют несколько механизмов: через стимуляцию β_2 - или β_3 -адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов и через взаимодействие с процессами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами.

Небиволол воздействует на NO путем опосредуемой эндотелием экспрессии NO, а также путем влияния на оксидативный стресс, что ведет к снижению деградации NO. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, АГ и развития сосудистых осложнений. В клинической практике способность небиволола улучшать функцию эндотелия создает предпосылки для обеспечения дополнительного эффекта вазопротекции.

Двойной механизм действия небиволола продемонстрирован в исследовании Tzemos и соавт. при сопоставлении эффектов небиволола и атенолола у больных АГ. При равной степени снижения АД на фоне лечения обоими препаратами, терапия небивололом сопровождалась эффектом стимуляции эндотелиального NO и вазодилатацией, тогда как при терапии атенололом подобное действие не было выявлено. Продемонстрирована способность небиволола, благодаря коррекции образования NO, тормозить агрегацию тромбоцитов, пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и повышать чувствительность клеток к инсулину. Эти свойства небиволола не связаны с его β -блокирующим действием и отличаются его от других представителей этого класса препаратов.

В ряде клинических исследований показана способность небиволола эффективно контролировать АД на протяжении суток. При приеме 1 раз в день небиволол равномерно снижает АД на протяжении суток, не изменяя физиологического суточного ритма АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы. Через 24 ч после приема

небиволола сохраняется до 90% его антигипертензивной эффективности.

В исследованиях показано, что в отличие от ББ первого и второго поколения терапия небивололом не только достоверно снижает уровень систолического и диастолического АД, но приводит к снижению в крови уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы.

При сопоставимом с другими ББ антигипертензивном эффекте небиволол в силу особенностей своей гемодинамики оказывает дополнительное благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Так, в двойном слепом исследовании у больных с нелеченой АГ небиволол (5 мг/сут) и атенолол (100 мг/сут) достоверно снижали АД. Вместе с тем только небиволол, помимо снижения АД, статистически достоверно уменьшал ЧСС, периферическое сосудистое сопротивление и повышал ударный объем, приводя к небольшому увеличению сердечного выброса, тогда как на фоне терапии атенололом сердечный выброс уменьшался, а периферическое сосудистое сопротивление нарастало.

Возрастные аспекты лечения больных АГ — предмет особого интереса и внимания. АГ в старших возрастных группах — ведущий фактор развития нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, коронарной патологии, хронической почечной недостаточности. Учитывая, что дисфункция эндотелия — важный патогенетический механизм, приводящий к развитию АГ у пожилых, интерес представляет возможность применения небиволола как препарата, обладающего NO-опосредованными вазодилатирующими свойствами, у этой категории больных. Mazza и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования у 168 больных мягкой и умеренной АГ в возрасте 65 лет и старше. В двух параллельных группах оценивали результаты лечения небивололом (2,5-5 мг/сут) и амлодипином (5-10 мг/сут). Через 12 нед лечения по степени снижения диастолического АД в положении сидя различий в обеих группах не было. Степень снижения систолического АД через 4 и 8 нед лечения была более выражена в группе амлодипина. В ортостазе существенных различий между группами не было, но систолическое АД в большей мере снижалось через 8 нед в группе лечения амлодипином.

Небиволол эффективен у больных ИБС — антиангинальный и антиишемический эффект препарата представлен в ряде работ. Высокая кардиоселективность небиволола и наличие вазодилатирующей способности, связанной с модуляцией синтеза NO эндотелием и последующим снижением периферического сосудистого сопротивления, послужила основанием для анализа его влияния на клинические исходы у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — исследование SENIORS. Это крупное международное (с участием 11 стран) рандомизированное двойное слепое исследование сравнения небиволола и плацебо у пожилых лиц (n=2128, возраст ≥ 70 лет). В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ХСН или документированной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) $\leq 35\%$ в течение предшествующих 6 мес. Небиволол назначали в дозе 1,2510 мг (средняя доза 7,7 мг) на фоне стандартной терапии диуретиками и ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов. Длительность наблюдения составила в среднем 21 мес. Это исследование впервые продемонстрировало

благоприятное влияние небиволола на клинические исходы у наименее изученной категории пациентов — старше 70 лет. В связи с отсутствием убедительных сведений об эффективности ББ у пожилых больных с ХСН с сохраненной ФВ в рамках исследования SENIORS был предпринят более детальный анализ влияния небиволола на конечные исходы у пациентов со сниженной ФВ ($\leq 35\%$) и сохраненной ФВ ($> 35\%$).

Возможность применения небиволола у больных сахарным диабетом (СД) требует особого внимания и отдельного рассмотрения. АГ наблюдается у большинства больных СД 2 типа, эти пациенты составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и цель их лечения не только достижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение ББ у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные ББ третьего поколения, к числу которых относится небиволол, способны блокировать только β_1 -адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении β_2 -адренорецепторов в поджелудочной железе, блокада этих рецепторов приводила ранее при использовании недостаточно селективных ББ к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. При изучении патогенеза АГ у больных СД установлена важная роль дисфункции эндотелия в нарушении тонуса сосудов и развитии последующих атеросклеротических сосудистых изменений и связанных с ними осложнений. Наличие у небиволола дополнительных уникальных вазодилатирующих свойств и его ангиопротективная активность обосновывают возможность применения препарата у больных АГ, имеющих СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмены.

Некоторые, недостаточно селективные ББ, как и тиазидные диуретики, увеличивают риск развития СД у предрасположенных к нему больных. Поэтому не все препараты из класса ББ рекомендуются использовать для антигипертензивной терапии у больных с предрасположенностью к развитию СД.

Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность небиволола у больных СД 2 типа в средней дозе 5 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Примечательно, что применение небиволола позволило адекватно контролировать АД даже в случаях рефрактерности к предшествующей антигипертензивной терапии. Терапия небивололом улучшила профиль глюкозы, а также достоверно уменьшила уровень общего холестерина в крови. И пациентами, и врачами отмечена хорошая переносимость препарата, что повышало приверженность к лечению.

Небиволол, как сверхселективный β_1 -адреноблокатор, оказывает минимальное влияние на бронхи, сосуды и печень, а также на метаболизм глюкозы и липидов по сравнению с менее селективными препаратами, и по этой причине значительно лучше переносятся при длительном применении, что было продемонстрировано в нескольких сравнительных исследованиях. Эти свойства небиволола расширяют возможности его применения, особенно у пожилых пациентов.

В старших возрастных группах нередко бывает трудно подобрать адекватную

антигипертензивную терапию с учетом сопутствующей патологии, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

У больных АГ и ХОБЛ прием небиволола эффективно контролировал АГ, наблюдалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации и достоверное снижение систолического АД в легочной артерии.

В двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставили эффективность небиволола и метопролола у больных АГ с перемежающейся хромотой. В обеих группах отмечено в равной мере выраженное снижение АД и хорошая переносимость обоих препаратов на протяжении всего периода лечения — 1 год. Увеличение дистанции ходьбы достоверно возрастало на 33,9% у больных, принимавших небиволол, и только на 16,6% — в группе сравнения.

Переносимость небиволола значительно лучше, чем других ББ. Такие наиболее частые побочные эффекты ББ, как слабость, сонливость, брадикардия, одышка, наблюдаются значительно реже у больных, получающих небиволол по сравнению с другими ББ, что объясняется как его высокой β_1 -селективностью, так и дополнительным сосудорасширяющим действием.

Среди побочных эффектов многих ББ при длительном их применении отмечено негативное влияние на сексуальную функцию у мужчин. В отличие от других ББ, терапия небивололом оказывает благоприятное влияние на эректильную функцию у больных АГ. Подобное преимущество небиволола вероятно связано с его вазодилатирующим эффектом, что способствует релаксации гладкомышечных элементов кавернозной ткани.

Хорошая переносимость небиволола способствует повышению приверженности к проводимой терапии, что было продемонстрировано в ретроспективном сравнительном анализе переносимости небиволола и других ББ (атенолола, метопролола, карведилола и некоторых других). Показано, что наибольшей приверженностью отличалась терапия небивололом.

Завершая обзор эффективности применения высокоселективного ББ небиволола при АГ, следует отметить, что этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от других кардиоселективных ББ. Независимо от бета-блокирующей активности, уникальные свойства небиволола индуцируют синтез оксида азота в эндотелии сосудов, улучшают функцию эндотелия, делая его препаратом, способным оказывать вазопротекторное действие, определяющее благоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ.

Небиволол в виде моно- или комбинированной терапии эффективно контролирует артериальное давление и может успешно применяться у больных АГ разного возраста с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

Особо следует отметить обоснованность применения небиволола в старших возрастных группах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями, СД, хронической обструктивной болезнью легких. Антигипертензивная эффективность, хорошо изученный профиль безопасности, низкая частота возникновения побочных реакций и хорошая переносимость небиволола при длительном применении позволяет не только молодым, но и пациентам старше 50-60 лет избежать тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни.

Трудный пациент, октябрь 2013 г.
Статья напечатана в сокращении.





Европейское качество препаратов КРКА — оптимальный выбор для Ваших пациентов ⁽¹⁾

Вальсакор[®]
валсартан

Валсартан на 45% снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска ⁽²⁾

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда



Вальсакор[®]. Состав. Вальсакор (валсартан) 80 мг, 160 мг, 320 мг № 28; Вальсакор Н, Вальсакор HD (валсартан + гидрохлоротиазид) 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 320/12,5 мг, 160/25 мг, 320/25 мг № 28. **Фармакотерапевтическая группа.** Простые препараты антагонистов ангиотензина II. АТС С09С. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. АТС С09D. **Показания.** Артериальная гипертензия (АГ). Лечение АГ у взрослых и детей от 6 до 18 лет. Постинфарктное состояние. Лечение клинически стабильных пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью или асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка после недавно перенесенного (12 часов — 10 дней) инфаркта миокарда; сердечная недостаточность. Лечение симптоматической сердечной недостаточности, когда нельзя применять ИАПФ, или как дополнительная терапия к приему ИАПФ, когда нельзя применять бета-блокаторы; АГ у пациентов, давление которых не регулируется монотерапией (для препаратов Вальсакор Н и Вальсакор HD). **Побочные реакции.** Снижение гемоглобина, снижение гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, повышенная чувствительность, включая сывороточную реакцию, повышение калия в сыворотке крови, гипонатриемия, головокружение, постуральное головокружение, потеря сознания, головная боль, бессонница, снижение либидо, вертиго, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, васкулит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции, боль в животе, тошнота, диарея, повышение уровня печеночных проб, включая повышение билирубина в сыворотке крови, ангионевротический отек, сыпь, зуд, миалгия, артралгия, почечная недостаточность и нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, повышение креатинина в сыворотке крови, повышение азота мочевины в крови, астения, повышенная утомляемость. **Фармакологические свойства.** Валсартан является пероральным активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Он действует избирательно на подтип рецепторов АТ1, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II. Применение валсартана у пациентов с АГ приводило к снижению артериального давления без влияния на частоту пульса. В комбинации с гидрохлоротиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления. **Категория отпуска.** По рецепту. Информация о лекарственном средстве для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Р. с.: № UA/6227/01/01-03 от 16.04.2007; № UA/9450/01/01-02, № UA/9451/01/01 от 17.03.2009.

Лориста[®]
лозартан

Доказанное снижение артериального давления и снижение содержания мочевой кислоты у пациентов с АГ в исследовании LAURA ⁽³⁾

Показания:

- Артериальная гипертензия у взрослых и детей старше 6 лет
- Лечение заболеваний почек у пациентов с АГ и СД 2-го типа
- Сердечная недостаточность
- Снижение развития инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка



Лориста. Состав. Лориста (лозартан) 50 мг № 30, № 60, № 90, 100 мг № 30; Лориста Н (лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) № 30, № 60, № 90; Лориста Н 100 (лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг) № 30; Лориста HD (лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид 25 мг) № 30. **Фармакотерапевтическая группа.** Простые препараты антагонистов ангиотензина II. АТС С09С. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. АТС С09D. **Побочные реакции.** Часто — головная боль, головокружение; бессонница; кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушения со стороны синусовых пазух; абдоминальная боль, тошнота, диарея, диспепсия; мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия; астения, усталость, боль в груди; нечасто — анемия, пурпура Геноха-Шенлейна, экхимоз, гемолиз; подагра; нервность, парестезия, периферическая невропатия, тремор, мигрень, потеря сознания; затуманенное зрение, жжение/покалывание в глазах, конъюнктивит, снижение зрительной активности; вертиго, звон в ушах; артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стенокардия, АВ-блокада II степени, инсульт, инфаркт миокарда, тахикардия, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), васкулит, алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, покраснение, фотосенсибилизация, зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение; ноктурия, частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей; снижение либидо, импотенция; ощущение страха, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, аномальные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти; фарингальный дискомфорт, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность дыхательных путей; запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, анорексия; боль в руках, отек суставов, боль в коленях, боль в скелетно-мышечном аппарате, боль в плечах, тугоподвижность, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, слабость мышц; отек лица, лихорадка; гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина; незначительное снижение уровня мочевины и креатинина в сыворотке; редко — анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница. **Фармакологические свойства.** Лозартан — синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II для перорального применения. Он селективно связывается с рецептором АТ1, блокирует все воздействия ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза, и приводит к снижению артериального давления. В комбинации с гидрохлоротиазидом достигается значительное дополнительное снижение артериального давления. **Категория отпуска.** По рецепту. Информация о лекарственном средстве для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками. Распространяется на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата. Р. с.: № UA/5516/01/01-04 от 25.01.2012; № UA/6454/01/01-02, № UA/12084/01/01 от 30.05.2012.

1. IMS, Medcube, Pharmexpert, Pharmstandard, Pharmazoom 2011.

2. Sawada T, Yamada H, Dahlof B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART study. European Heart Journal 2009, 30 (20): 2461–2469.

3. Свищенко Е. П., Безродная Л. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2012.

ООО «КРКА Украина», 01015, г. Киев, п/я 42, ул. Старонаводницкая, 13, оф. 127, тел.: (044) 354-26-68, факс: (044) 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели — созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II: вопросы и ответы

По материалам научного симпозиума «Коморбидные состояния у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: диагностика и лечение» (4 апреля, г. Львов)

В настоящее время блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, широко используются в клинической практике в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Обширная доказательная база эффективности БРА в снижении артериального давления (АД) и их высокая безопасность способствовали формированию доверия врачей к препаратам этой группы и высокой приверженности пациентов к терапии. Показания к применению БРА постоянно расширяются, и сегодня эти препараты используются в лечении пациентов с АГ и многими сопутствующими состояниями.

На вопросы, которые чаще всего задают врачи по поводу применения БРА в клинической практике, ответила в ходе своего доклада доктор медицинских наук Анна Дмитриевна Радченко (отдел симптоматических гипертензий НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев).

К числу наиболее часто встречающихся вопросов о возможностях применения сартанов в клинической практике относятся следующие:

Являются ли БРА такими же эффективными в снижении АД, как и другие классы антигипертензивных препаратов?

Отвечая на него, напомним, что в соответствии с результатами различных исследований и метаанализов представители всех групп антигипертензивных препаратов обеспечивают сопоставимое снижение АД, и в международных руководствах по лечению АГ отсутствуют указания на предпочтение в отношении какой-либо группы при проведении терапии у пациентов с высоким и очень высоким уровнем АД. Так, в метаанализе, в котором изучали антигипертензивную эффективность основных групп антигипертензивных препаратов, показано, что монотерапия сартанами не уступает лечению ингибиторами АПФ — представители этих двух групп препаратов одинаково снижают систолическое и диастолическое АД (Messerli F., 2011). В исследовании FLASH, в котором для оценки эффективности контроля АД использовали данные домашнего мониторинга, продемонстрирована более высокая эффективность сартанов в достижении целевого АД по сравнению с бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ (Nannon O. et al., 2012).

Тот факт, что антигипертензивный эффект сартанов не уступает таковому других препаратов, подтвердили и результаты недавнего метаанализа С.Н. Manisty et al. (2013), в котором рассматривали антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ, БРА, антагонистов кальция, диуретиков и бета-адреноблокаторов. В этом же метаанализе показано, что сартаны не менее эффективны по сравнению с ингибиторами АПФ в снижении центрального АД. Следует отметить, что не все антигипертензивные препараты одинаково действенны в снижении центрального АД. Так, бета-адреноблокаторы, не обладающие вазодилатирующими свойствами, в гораздо меньшей степени влияют на этот показатель. Это подтверждено и в нашем исследовании, в котором сравнивали влияние двух комбинаций лосартан + гидрохлортиазид (Лориста НД) и бисопролол + гидрохлортиазид на центральное АД. Было установлено, что влияние на центральное АД комбинации бисопролола и гидрохлортиазиды зависело от степени снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС): чем более выраженным было снижение ЧСС, тем в меньшей степени снижалось АД в аорте. Комбинация лосартана с гидрохлортиазидом (Лориста НД) обеспечивала выраженное снижение центрального АД независимо от степени снижения ЧСС.

Следующий вопрос, который часто возникает у врачей:

Как долго ждать достижения максимального антигипертензивного эффекта?

Опытные врачи знают, что при применении антигипертензивных препаратов максимальный эффект достигается не

сразу, и сроки его наступления различны для разных групп препаратов и даже отличаются у представителей одной и той же группы. Однако в среднем при использовании большинства антигипертензивных средств 50% их максимального эффекта достигается уже на первой неделе приема (Daniel S. Lasserson et al., 2011). Таким образом, назначая БРА и получив, например, снижение систолического АД 10 мм рт. ст. на 10-е сутки лечения, можно ожидать, что через месяц это снижение будет составлять не менее 20 мм рт. ст. Если этого снижения достаточно для достижения целевого АД, то можно продолжать монотерапию в той же дозе, если недостаточно, то на второй неделе терапии уже можно или увеличить дозу, или добавить другой антигипертензивный препарат. При этом необходимо также учитывать и то, что согласно украинскому руководству по лечению АГ 2012 г. все пациенты с АД >160/100 мм рт. ст., а также с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском должны получать комбинацию антигипертензивных препаратов с первого этапа лечения. Иными словами, этой категории больных нет необходимости назначать один препарат и ждать когда он подействует. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, прием которых сопряжен с большим удобством для пациентов и, следовательно, с большей приверженностью к терапии.

Какие дозы сартанов следует выбирать для лечения АГ?

Это очень важный аспект, поскольку неоправданное назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов на первых этапах терапии, длительный подбор эффективной дозы, отсутствие быстрого улучшения самочувствия пациента может привести к потере доверия к лечащему врачу и отказу от лечения. Поэтому в большинстве ситуаций нет смысла начинать прием антигипертензивных средств с минимальных доз. В новых рекомендациях Объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного АД (Joint National Commission on Prevention, Evaluation, and Treatment of Hypertension — JNC-8), которые опубликованы в 2014 г., приведены начальные дозы сартанов и дозы, применявшиеся в исследованиях, результаты которых продемонстрировали влияние препаратов на конечные точки (табл. 1).

На мой взгляд, важно с первых шагов назначать сартаны в тех дозах, которые продемонстрировали свою эффективность в клинических исследованиях. Если врач все же принимает решение о назначении на первом этапе лечения низкодозной антигипертензивной терапии, то следует в процессе наблюдения пациента титровать дозы препаратов до таких, которые с высокой долей вероятности не только

снизят АД, но и будут способствовать уменьшению риска развития осложнений АГ, что и является главной целью лечения данного заболевания.

Какие дозы сартанов назначать пациентам с АГ и сопутствующими заболеваниями — сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, нефропатией?

У таких больных также следует стремиться к достижению целевых доз антигипертензивных препаратов — хотя бы путем титрования, если у врача возникают опасения в отношении переносимости лечения адекватными дозами. В большей степени эти опасения, как правило, относятся к пациентам с патологией почек. Рекомендации по применению сартанов у больных с хронической патологией почек даны в руководстве KDOQI (табл. 2). При этом необходимо помнить, что пациентам с поражением почек безопасно назначать сартаны и нет необходимости в коррекции дозы, так как эти препараты, в основном, выводятся печенью.

Как видим, дозы сартанов должны быть высокими и поэтому в некоторых случаях рекомендовано назначать БРА 2 раза в сутки — это можно отнести ко всем специфическим категориям пациентов, у которых следует опасаться чрезмерного снижения АД на фоне высоких доз.



А.Д. Радченко

Гибкую антигипертензивную терапию можно обеспечить также, выбрав в качестве основы лечения лосартан: низкодозовую комбинацию лосартана и гидрохлортиазид — Лориста Н (50 мг/12,5 мг или 100 мг/12,5 мг соответственно) или комбинацию с высокими дозами обоих компонентов — Лориста НД (100 мг лосартана + 25 мг гидрохлортиазид).

Повышают ли сартаны риск развития инфаркта миокарда?

Ответом служат данные метаанализа результатов рандомизированных исследований с общей численностью пациентов более 147 тыс., в котором показано, что применение сартанов не ассоциировалось с повышением риска развития инфаркта миокарда, стенокардии или смерти.

Таблица 2. Целевые дозы сартанов для пациентов с хронической патологией почек

Блокаторы ангиотензина II	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	16 мг при монотерапии	2-32 мг в 1-2 приема
Эпросартан	600 мг при монотерапии	400-800 мг в 1-2 приема
Ирбесартан	150 мг/сут	150-300 мг/сут
Лосартан	25-50 мг/сут	25-100 мг в 1-2 приема
Олмесартан	20 мг при монотерапии	20-40 мг/сут
Телмисартан	40 мг/сут	40-80 мг/сут
Валсартан	80 или 160 мг/сут	80-320 мг/сут

Таким образом, наиболее удобными для обеспечения адекватного антигипертензивного лечения являются препараты, которые выпускаются в целевых дозах. Например, на украинском рынке имеются препараты хорошо известных и широко применяемых сегодня БРА — лосартана (Лориста, KRKA) и валсартана (Вальсакор, KRKA), которые обладают широким спектром дозировок: от минимальных до целевых. Так, Лориста представлена на нашем рынке в дозах 50 и 100 мг, Вальсакор — в дозах 80 мг, 160 мг и 320 мг. Кроме того, в нашем распоряжении — различные варианты фиксированных комбинаций лосартана и валсартана с диуретиком гидрохлортиазидом. Так, назначая препарат Вальсакор Н, врач может выбрать любую из трех дозировок валсартана, сочетающуюся с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг; препарат Вальсакор НД — это комбинация 320 мг или 160 мг валсартана с более высокой — 25 мг — дозой гидрохлортиазид.

В этом же метаанализе продемонстрировано снижение риска развития инсультов на 10%, сердечной недостаточности — на 13%, новых случаев сахарного диабета — на 15% на фоне лечения сартанами по сравнению с контролем (плацебо или другая терапия) (Bangalore S., 2011).

О том, что проблема повышения риска развития инфаркта миокарда при применении сартанов снята с повестки дня, свидетельствует и тот факт, что валсартан — один из наиболее широко используемых в мировой клинической практике современных антигипертензивных препаратов — одобрен для лечения пациентов с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью или сниженной систолической функцией (рекомендации Европейского общества кардиологов, 2012).

Повышают ли сартаны риск развития онкологических заболеваний?

Отсутствие увеличения риска развития онкологической патологии на фоне лечения сартанами показано в метаанализе 2011 г. Connolly et al. Кроме того, в другом метаанализе (Azoulay L. et al., 2012) при исследовании влияния сартанов на риск возникновения отдельных опухолевых заболеваний отмечено достоверное снижение частоты развития рака толстой кишки на 10% на фоне терапии препаратами этой группы.

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы сартанов для лечения АГ (JNC-8, 2014)

Блокаторы ангиотензина II	Начальная доза	Клинические исследования	Кратность приема
Эпросартан	400	600-800	1-2
Кандесартан	4	12-32	1
Лосартан	50	100	1-2
Валсартан	40-80	160-320	1
Ирбесартан	75	300	1

Блокатори рецепторів ангиотензіна II: питання і відповіді

Продолжение. Начало на стр. 5.

? Оказывает ли лечение сартанами влияние на общую смертность?

Этот вопрос возник после публикации результатов метаанализа L.C. van Vark (2012), в котором сравнивали влияние ингибиторов АПФ и БРА на смертность у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Согласно полученным результатам сартаны не продемонстрировали влияния на этот показатель. Однако при более пристальном рассмотрении исследований, включенных в этот метаанализ, становится понятно, что сравнение проводилось не совсем корректно. В трех из анализируемых испытаний ингибиторы АПФ не являлись основой терапии — их добавляли к другому лечению или использовали в качестве одного из компонентов антигипертензивных комбинаций. Кроме того, пациенты, включенные в метаанализ, очень отличались по своим характеристикам: в различных исследованиях участвовали больные с почечной недостаточностью, перенесенным инсультом, с метаболическим синдромом и другими заболеваниями. У этих научных изысканий были различные цели, и не во всех из них главными конечными точками была общая смертность. Таким образом, делать вывод о том, что сартаны не влияют, в отличие от ингибиторов АПФ, на общую смертность на основании данных вышеуказанного метаанализа, по моему мнению, не следует.

Более корректным является другой метаанализ, в который были включены исследования с прямым сравнением ингибиторов АПФ и сартанов (Reboidi G., 2008). Этот метаанализ показал отсутствие разницы во влиянии на смертность между представителями двух групп. Кроме того, не вызывает сомнений достоверность результатов крупного исследования ONTARGET, в котором проводили прямое сравнение ингибитора АПФ рамиприла и БРА телмисартана. Разницы во влиянии на смертность у пациентов с АГ между группами рамиприла и телмисартана в этом исследовании не было.

? Как относиться к тому, что некоторые публикации по исследованиям с применением сартанов были оспорены?

Что касается оспоренных публикаций, то речь идет о двух японских исследованиях, в которых были обнаружены ошибки в статистической обработке. Эти научные работы не так ценны для европейской популяции, учитывая отличия в чувствительности к препаратам у представителей различных рас.

Однако доказательная база сартанов даже без учета результатов этих исследований весьма убедительна. Достаточно назвать такие крупные исследования, как VALUE (применение валсартана в лечении пациентов с эссенциальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском), VALIANT (валсартан в случае терапии инфаркта миокарда), Val-HeFT (валсартан в лечении сердечной недостаточности), LIFE (лосартан у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка). Результаты перечисленных исследований не позволяют сомневаться в эффективности сартанов у разных категорий кардиологических пациентов нашей популяции.

? Можно ли назначать сартаны пациентам с ишемической болезнью сердца?

Сегодня в нашем распоряжении — результаты исследований с использованием валсартана, которые свидетельствуют о его эффективности у таких больных. В исследовании VALIANT валсартан

продемонстрировал сопоставимую с ингибитором АПФ каптоприлом эффективность в снижении риска общей и сердечно-сосудистой смертности, повторного инфаркта миокарда или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

В исследовании VALVACE показано, что валсартан более эффективен в снижении частоты развития рестенозов по сравнению с ингибиторами АПФ (использовали рамиприл, каптоприл и эналаприл) у пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом, которым были имплантированы непокрытые стенты. У этих больных частота рестенозов на фоне лечения валсартаном снизилась соответственно в 3 и 2 раза по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы АПФ.

В более позднем исследовании с участием больных с имплантированными элутинг-стентами применение валсартана способствовало снижению частоты возникновения новых атеросклеротических поражений коронарных сосудов.

? Существуют ли категории пациентов, у которых эффективна комбинация ингибитора АПФ и БРА?

Как показало исследование ONTARGET и другие научные испытания, применение комбинации ингибиторов АПФ и БРА не приводит к дополнительным преимуществам у больных с АГ, при этом увеличивается частота побочных эффектов лечения. В исследовании VANEPHRON показано также отсутствие преимуществ такой комбинации у пациентов с диабетической нефропатией. Таким образом, на сегодня не определены специфические категории больных, у которых применение комбинации ингибитора АПФ и сартана было бы оправданным.

? Какое место занимают сартаны в современных рекомендациях по терапии кардиологических пациентов?

Если проанализировать последние рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний, то можно сделать вывод, что сартаны показаны почти во всех ситуациях, в которых принято назначать ингибиторы АПФ. Помимо борьбы с АГ, сартаны можно назначать при таких сопутствующих состояниях, как гипертрофия левого желудочка, почечная дисфункция, микроальбуминурия, терминальное поражение почек/протеинурия, метаболический синдром, сахарный диабет, фибрилляция предсердий (up-stream терапия). Сартаны также рекомендованы для лечения пациентов с инсультами, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Таким образом, сфера применения сартанов в настоящее время достаточно обширна, и эти препараты уже сегодня занимают достойное место в терапии разных категорий кардиологических больных. Об этом свидетельствуют и данные опроса венгерских врачей, проведенного еще в 1999 г., согласно которым 50% опрошенных специалистов назначили бы себе сартаны при необходимости лечения у них АГ. При этом в 50% случаев эти же врачи назначают своим пациентам ингибиторы АПФ. Можно по-разному объяснить данное противоречие, но однозначно на сегодня многие мифы в отношении сартанов уже развеяны. Нам осталось научиться относиться к здоровью пациентов так же бережно и ответственно, как к собственному.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати – 300,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон/факс відділу передплати (044) 521-86-98, e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Призначення та період платежу:		Платник:	
								ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:					
								Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3		3 2 0 6 4 9			
								Контролер:		Бухгалтер:		Касир:			
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Призначення та період платежу:		Платник:	
								ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		МФО банку:					
								Розрахунковий рахунок:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3		3 2 0 6 4 9			
								Контролер:		Бухгалтер:		Касир:			

Нимесулід в ревматологічній практиці: известные факты и результаты новых исследований

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются самыми назначаемыми лекарственными средствами. В ревматологии НПВП имеют первостепенное значение, являясь неотъемлемым компонентом лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, сопровождающихся болью.

Нимесулід – унікальний представник класу НПВП, що володіє сбалансованим дією на обидві форми циклооксигенази (ЦОГ) з переважним інгібуванням ЦОГ-2. Благодаря этому, с одной стороны, значительно снижается риск гастроинтестинальных осложнений по сравнению с таковым при приеме неселективных НПВП, а с другой – отсутствует значимая кардиоваскулярная токсичность, свойственная высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 – коксибам. По обезболивающей эффективности нимесулид превосходит многие НПВП, в том числе другой преимущественный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам [1].

Основное проявление распространенных ревматических заболеваний – хроническая боль в суставах и позвоночнике. Как правило, именно она является ведущей жалобой, с которой обращается пациент. Поскольку именно боль в основном определяет страдание и снижение качества жизни, ее максимально полное и быстрое купирование становится первоочередной задачей противоревматической терапии. Благодаря своим фармакологическим и химическим свойствам нимесулид обеспечивает быстрый обезболивающий эффект. В сравнительном исследовании данного препарата с цефекоксибом и рофекоксибом интенсивность боли у пациентов с остеоартритом уменьшалась быстрее всего при назначении нимесулида, при этом преимущество последнего по выраженности анальгетического действия над препаратами сравнения становилось достоверным уже через 15 мин после приема и сохранялось до конца наблюдения [2].

Помимо более быстрого наступления обезболивающего эффекта, при приеме нимесулида анальгетическое действие длительно сохраняется на высоком уровне. Долгосрочная эффективность нимесулида относительно уменьшения боли частично может объясняться способностью препарата накапливаться в синовиальной жидкости.

Следует отметить, что терапевтическая эффективность нимесулида обеспечивается не только подавлением ЦОГ-2, но и рядом важных ЦОГ-независимых эффектов. В частности, нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов, т.е. оказывает хондротекторное действие. Выраженная обезболивающая активность нимесулида, превышающая таковую многих НПВП, обеспечивается в том числе за счет подавления центральных механизмов боли.

Одними из наиболее значимых побочных эффектов НПВП являются осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Целью исследования, проведенного итальянскими учеными, было оценить частоту этих осложнений при использовании нимесулида и других НПВП. Авторы проанализировали результаты лечения 588 827 пациентов за период 2001-2008 гг. Текущее применение НПВП ассоциировалось с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений (относительный риск – ОР – 3,28).

Самый низкий риск гастроинтестинальных осложнений (ОР <2) отмечен для нимесулида, рофекоксиба и цефекоксиба; средний риск (ОР 2<5) – для напроксена, ибупрофена, диклофенака и эторикоксиба; самый высокий риск (ОР ≥5) – для кетопрофена, пироксикама и кеторолака [3].

Shrivastava и соавт. проанализировали частоту побочных реакций на НПВП, зарегистрированных в системе спонтанных сообщений IGGMC&N в период 2005-2009 гг. Среди всех 2639 побочных реакций 336 (12,7%) были обусловлены НПВП, а наиболее частыми побочными явлениями в результате приема НПВП были макулопапулезная сыпь и осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Побочные реакции чаще всего возникали на фоне применения ибупрофена (51,19%) и диклофенака (27,08%), а самыми безопасными НПВП были нимесулид (6,25%) и ацетилсалициловая кислота (5,95%) [4].

На сегодня установлено, что воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе атеросклероза. Окислительный стресс является следствием дисбаланса между образованием и элиминацией свободных радикалов. Одним из значимых источников последних выступает ЦОГ-2, что обосновывает перспективность применения ингибиторов ЦОГ-2 для снижения окислительного стресса. В экспериментальном исследовании на модели гиперхолестеринемии изучались антиоксидантные свойства нимесулида [5]. Диета с высоким содержанием холестерина приводила к снижению активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и общего антиоксидантного статуса. После лечения нимесулидом активность этих ферментов значительно повышалась по сравнению с контролем.

По мнению авторов, своевременное назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как нимесулид, может замедлять развитие атеросклероза благодаря усилению антиоксидантной защиты организма.

Одним из сопутствующих заболеваний, часто обнаруживаемых у пациентов кардиологического и ревматологического профиля, является сахарный диабет (СД) 2 типа. Помимо других нарушений при СД отмечается повышенная активность ЦОГ-2. Целью исследования, проведенного канадскими учеными, было изучение нарушения кардиальной функции при экспериментальном СД. В результате было установлено, что СД сопровождается значительным снижением сократимости левого желудочка, а также артериального и венозного ответа на адреналин. В то же время нимесулид эффективно восстанавливал физиологический ответ вен и артерий на адреналин [6].

В исследовании Asagi и соавт. (2013) были получены данные о том, что при СД нимесулид проявляет нейропротекторный эффект, уменьшая повреждение головного мозга вследствие ишемии-реперфузии. Ученые установили, что вследствие ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга значительно повышаются уровни малонового диальдегида (МДА, маркера оксидативного стресса) и прооксидантного фермента миелопероксидазы (МПО), а также снижаются уровни антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Лечение нимесулидом сопровождается достоверным снижением уровней МДА и МПО и повышением активности каталазы и СОД как при СД, так в отсутствие СД. Авторы пришли к выводу, что нимесулид обладает нейропротекторным эффектом – предотвращает церебральное повреждение, вызванное избыточной продукцией свободных радикалов [7].

Наконец, интересной представляется недавно обнаруженная выраженная противоопухолевая активность нимесулида.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что нимесулид подавляет рост колоректальной карциномы, рака грудной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, рака поджелудочной железы и первичных лимфом [8].

В настоящее время это новое направление применения нимесулида активно изучается в исследованиях *in vivo*.

В заключение несколько слов следует сказать о влиянии НПВП на функцию печени. Известно, что при приеме любых НПВП наиболее тяжелые поражения печени ассоциируются с идиосинক্রазией, они неспецифичны и довольно редки, при применении нимесулида отмечаются не чаще чем при приеме других НПВП. При применении нимесулида серьезные поражения печени развиваются в среднем у 1 из 10 тыс. больных, а суммарная

частота подобных осложнений составляет 0,0001% [9].

Сравнительное исследование нежелательных эффектов при приеме НПВП у почти 400 тыс. больных показало, что именно назначение нимесулида сопровождалось более редким развитием гепатопатий по сравнению с диклофенаком (в 1,1 раза) и ибупрофеном (почти в 1,3 раза) [10].

В Италии, на родине нимесулида, этот препарат уже на протяжении многих лет остается НПВП № 1. 23 мая на пресс-конференции в штаб-квартире Министерства здравоохранения Италии были обнародованы результаты инициативы «Рим без боли», проведенной с целью повышения осведомленности и информированности врачей, фармацевтов и пациентов о проблеме лечения боли [11]. Опрос 2 тыс. клиентов 150 аптек г. Рима (Италия) показал, что нимесулид по-прежнему является одним из наиболее востребованных жителями города лекарственных средств для купирования боли – ему отдали предпочтение 20% всех пациентов, обратившихся в аптеку, чтобы купить обезболивающий препарат. Около трети респондентов были в возрасте старше 70 лет, 30% – в возрасте 30-50 лет. Примерно 40% приобретали анальгетики для самолечения, 20% были направлены семейным врачом и еще 20% – врачом-специалистом, остальные 20% приобретали препарат по рекомендации фармацевта. Несомненно, нимесулид заслужил широкую популярность среди врачей и пациентов благодаря таким важным преимуществам, как быстрый и выраженный обезболивающий эффект, удобство применения и высокая безопасность.

Литература

- Rainsford K.D. Nimesulide – Action and Uses. Springer, 2006; p. 335.
- Bianchi M., Brogini M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003;63 Suppl 1:37-46.
- Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Apr; 22 (4): 365-75.
- Shrivastava M.P., Chaudhari H.V., Dakhale G.N. et al. Adverse drug reactions related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of spontaneous reporting from central India. *J Indian Med Assoc*. 2013 Feb; 111(2): 99-102, 106.
- Ahmed S., Gul S., Gul H. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves antioxidative defense during experimental hypercholesterolemia. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014 May; 14 (2): 63-9.
- Leung J.Y., Pang C.C. Effects of nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, on cardiovascular function in two rat models of diabetes. *J CardiovascPharmacol*. 2014 Mar 11. [Epub ahead of print].
- Ansari M.A., Hussain S.K., Mudagal M.P., Goli D. Neuroprotective effect of allopurinol and nimesulide against cerebral ischemic reperfusion injury in diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jan; 17 (2): 170-8.
- Kapoor S. Emerging anti carcinogenic applications of nimesulide: therapeutic benefits beyond its primary role in pain management. *Korean J Pain*. 2012 Jul; 25(3):198-9. doi: 10.3344/kjp.2012.25.3.198. Epub 2012 Jun 28.
- Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors // *Int. J. Clin. Pract.*, 2002. 128: 30-36.
- Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ*. 2003; 327: 18-22.
- Salute: controldoloreiromancontinuo a preferireil Nimesulide. <http://www.asca.it>

Підготував **Алексей Терещенко**





**НМГ з найбільшим використанням у світі¹
Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями²
Найширший спектр показів серед усіх НМГ³
Наявність мультидозового флакона³**

Показання³: профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним та високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які перебувають на постільному режимі у зв'язку із гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням при наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу (процедура в середньому триває близько 4 годин або менше); лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. Поширені побічні реакції: геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та зворотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічні реакції, остеопороз, гіперкаліємія³. Повну інформацію про побічні ефекти та використання Ви можете знайти в інструкції для медичного застосування препарату Клексан®.

¹ MAT May 2009, Retail, IMS Worldwide, 2009.

² Anticoagulants. A Guide through Acronyms and Major Clinical Trials. Second edition, 2012, 245 p.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Клексан®.

Р.П. № UA/7181/01/01 Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

Р.П. № UA/7182/01/01 Наказ МОЗ України від 18.05.2010 № 417.

Р.П. № UA/10143/01/01/ Наказ МОЗ України від 21.09.2012 № 734.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості О.І. Мітченко, В.І. Паньків, А.В. Ягенський	26, 31
Вагітна з протезованим клапаном: принципи лікарського нагляду та особливості антикоагулянтної терапії Ю.А. Іванів	30-31

КАРДІОЛОГІЯ

Место небиволола – бета-адреноблокатора третього покоління – в лечении больных артериальной гипертензией Н.М. Чихладзе	2
Блокаторы рецепторов ангиотензина II: вопросы и ответы А.Д. Радченко	5-6
Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты? Е.А. Коваль	11
Азилсартан медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии М. Вольпе, К. Савойя	12
XIII Киевский курс по коронарным ревазуляризациям Ю.Н. Сиренко, М.Ю. Соколов, А.Н. Пархоменко и др.	13-16
Антитромботическая терапия в кардиологии: популяционные и индивидуальные подходы к лечению О.С. Сычев, А.А. Ханюков, А.Н. Пархоменко	18-19
Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность: уроки исследования SHIFT	20
Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины Е.И. Митченко, Т.В. Колесник, М.Н. Мамедов и др.	22-23
Методы повышения эффективности терапии артериальной гипертензии: выбор оптимального ИАПФ Е.П. Свищенко, М.И. Лутай	25
Выбор комбинации антагониста кальция и ингибитора АПФ для лечения артериальной гипертензии М.Н. Долженко	27
Профилактика поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии: фокус на сосудистое ремоделирование Е.А. Коваль	28
Лечение статинами: как объединить эффективность, безопасность и доступность?	33
Дни аритмологии в Киеве О.И. Жаринов, А.В. Ягенський, Г.В. Дзяк	34-36
Лечение артериальной гипертензии: для каждой задачи есть решение Е.Г. Несукай, Е.А. Коваль	37
Новые возможности в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий О.С. Сычев, А. Рейнкевич	38
Статинотерапия – доказанный безопасный путь улучшения прогноза пациентов высокого риска Л.А. Мищенко	41
Диагностика неспецифического аортоартериита (болезнь Такаясу) И.И. Князькова, Л.В. Шаповалова	42-43
Практическое руководство об использовании пероральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов с фибрилляцией предсердий I. Savelieva, A.J. Camm	44-45

РЕВМАТОЛОГІЯ

Нимесулид в ревматологической практике: известные факты и результаты новых исследований	7
Остеопороз у молодых женщин: фокус на факторы риска А.Н. Беловол, И.И. Князькова	39, 54
Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности Е.И. Гармиш	47-48
Сучасні імунологічні особливості ювенільних артритів О.А. Ошлянська, Л.І. Омельченко, Т.А. Людвік	48-51
Гарячі новини з Європейського конгресу ревматологів (EULAR) І.Ю. Головач	52-53

КАРДІОХІРУРГІЯ

Інтервенційна кардіологія на Вінниччині В.П. Щербак, І.В. Данильчук	17
---	----

Компанія «Сандоз» в Україні:
Відповідальність,
Інноваційність та Якість

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною смерті у світі. Згідно з прогнозами ВООЗ до 2030 року близько 23,3 млн людей помруть від ССЗ (www.who).

Україна – одна з держав з найбільш несприятливими показниками захворюваності і смертності від ССЗ. Як демонструють популяційні дослідження, поширеність найважливіших факторів серцево-судинного ризику – артеріальної гіпертензії (АГ) та гіперхолестеринемії – в Україні дуже висока. Провідні українські фахівці з лікування АГ та дисліпідемій постійно наголошують на необхідності більш широкого призначення в Україні ефективних антигіпертензивних та гіполіпідемічних препаратів з метою зниження серцево-судинного ризику в популяції.

Проте одночасно з прагненням наблизитися до європейських стандартів лікування як для держави загалом, так і для кожного громадянина дедалі більшої актуальності набуває вміння жорстко економити бюджет. Проблема балансування між розумною економією і бажанням забезпечити ефективне та безпечне лікування пацієнтів часто буде розглядатися з позиції можливості здешевлення терапії без збільшення ризиків, пов'язаних з використанням неякісних препаратів. Ідеться насамперед про застосування якісних генеричних лікарських засобів, які виробляють компанії, авторитет яких на міжнародному фармацевтичному ринку не викликає сумнівів.

До таких виробників належить європейська компанія «Сандоз» (генеричний підрозділ швейцарської корпорації Novartis), що пропонує вітчизняному споживачу широкий вибір високоякісних препаратів для лікування ССЗ.



Нині компанія «Сандоз» підвищує доступність для українських пацієнтів якісних та ефективних кардіологічних препаратів, знижуючи їх вартість. Зокрема, на 30% зменшено ціну на всі форми випуску препарату Розувастатин Сандоз, який для пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику є життєво важливим препаратом. На 30% знижено також ціну для препарату Рамі Сандоз, який випускається в дозі 5 мг, і на 15% – для Рамі Сандоз 10 мг.



Наявність якісних генеричних препаратів у нашій країні означає доступність та можливість вибору для лікаря та пацієнта, і компанія «Сандоз» надає таку можливість українським споживачам.

Мета компанії «Сандоз» – бути постачальником високоякісних, доступних лікарських засобів, які нададуть людям у всьому світі довгостроковий доступ до медичного забезпечення. Крім того, компанія прагне підвищити рівень інформованості хворих, зробити посильний внесок у формування відповідальності кожної людини за власне здоров'я.

В Україні представництвом компанії «Сандоз» розробляються програми і заходи, що орієнтовані безпосередньо на пацієнтів окремих вікових груп і захворювань.

Компанія «Сандоз» підтримує соціальну ініціативу «60+ Кардіо», головною метою якої є зниження серцево-судинної захворюваності в осіб літнього віку. Цей проект покликаний привернути увагу до проблем, що пов'язані з ССЗ, продемонструвати, що кожна людина здатна вплинути на якість та тривалість свого життя. У межах програми «60+ Кардіо» в 10 містах України були створені і сьогодні успішно працюють 11 «Кабінетів людини похилого віку», де кваліфіковані фахівці оцінюють у літніх пацієнтів ступінь серцево-судинного ризику, надають інформацію відвідувачам, як зберегти здоров'я та досягти активного щасливого довголіття.

Ці кроки свідчать про те, що компанія «Сандоз» здійснює діяльність у суворій відповідності до свого головного принципу – створення більш здорового світу, у якому кожна людина має доступ до необхідних ліків, незалежно від того, хто вона або де перебуває.

*Ціну знижено постачальником для дистрибуторів по Україні.
4-41-КРД-РЕЦ-0614



SANDOZ
a Novartis company

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заванка за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, [044] 495-28-66.
www.sandoz.ua

РП UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03, UA/11299/01/02, UA/11299/01/03



Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

XV НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Інформаційне повідомлення № 1

23–25 вересня 2014 р., м. Київ

ОГОЛОШЕННЯ

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»

оголошує конкурс

у клінічну ординатуру на 2014 рік за спеціальностями:

- Хірургія серця і магістральних судин – 1 місце;
- Кардіологія – 1 місце;
- Дитяча анестезіологія – 1 місце;
- Дитяча кардіоревматологія – 1 місце.

Приймаються документи громадян України, лікарів, які мають освітньо-кваліфікаційний рівень лікаря-спеціаліста і стаж практичної роботи не менше трьох років за фахом після закінчення інтернатури або спеціалізації, лікарська спеціальність якої відповідає спеціальності клінічної ординатури.

Прийом документів для вступу до клінічної ординатури – 1 місяць
з дня оголошення.
Вступний іспит – 1 серпня 2014 року.

Для участі в конкурсі необхідно надіслати такі документи:

1. Заяву на ім'я директора.
2. Особовий листок з обліку кадрів.
3. Паспорт.
4. Копію диплома про вищу медичну освіту та присвоєння кваліфікації спеціаліста «лікар».
5. Копію сертифіката про присвоєння кваліфікації лікаря-спеціаліста з певної лікарської спеціальності.
6. Характеристику з місця роботи.
7. Витяг з трудової книжки.
8. Медичну довідку про стан здоров'я за формою № 086 /о.
9. Список опублікованих наукових праць і винаходів (за наявності).

Документи приймаються вченим секретарем Центру, доктором медичних наук Г.М. Воробйовою за адресою: 04050, м. Київ, вул. Мельникова, 24; тел.: (044) 206-50-34.

Заступник директора з наукової роботи
кардіологічного профілю, д.м.н., професор

Н.М. Руденко

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцовський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- А.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчникова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Людмила Жданова	Свідоцтво KB №14877-3848P від 15.01.2009 р.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Передплатний індекс 37639
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Очеретяна	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасьон	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу..... 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Тарас Безлюда	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Підписано до друку 03.07.2014 р. Замовлення № Наклад 20 000 прим. Юридично підтверджений наклад.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка Зоя Маймескул	
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Мирослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Согласно современным рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) выбор между различными антитромботическими препаратами осуществляется в зависимости от стратегии лечения и имеющихся рисков.



Какие препараты предпочесть для антитромботической терапии на самых первых этапах ведения больных ОКС? Как выстроить схему дальнейшего лечения, направленного на профилактику тромботических осложнений? На эти и другие вопросы наш корреспондент попросила ответить доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елену Акиндинову Коваль.

? **Какое значение имеет антикоагулянтная терапия на ранних сроках лечения ОКС и как выбрать на этом этапе антикоагулянт при отсутствии у врача полной уверенности относительно дальнейшей тактики ведения пациента?**

— Адекватная антикоагулянтная терапия — внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) либо низкомолекулярного гепарина (НМГ) независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной) — улучшает результаты реперфузионной терапии, снижает риск ретромбозов инфарктзависимой артерии и смертность у пациентов с ОКС. Согласно современным международным рекомендациям по лечению ОКС парентеральные антикоагулянты применяются при любой стратегии ведения больных, а также являются стандартным дополнением к тромболитической терапии (ТЛТ). Введение антикоагулянтов начинается уже в острейший период развития ОКС, и оптимальным подходом сегодня считается продолжение их применения до 8 суток (если больной не был выписан в более ранние сроки после госпитализации), поскольку именно в этот период у пациентов с ОКС риск тромботических осложнений крайне высок.

Выбор антикоагулянта на самом первом этапе лечения ОКС иногда является непростой задачей: современные руководства предлагают 6 препаратов — НФГ, один из НМГ (эноксапарин, дальтепарин или надропарин), селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукс натрия, а также прямой ингибитор тромбина бивалирудин. Время для принятия решения врачом крайне ограничено, и важно выбрать такой препарат, применение которого не осложнило бы в дальнейшем осуществление любой из выбранных стратегий лечения.

Если выбирать между группой НМГ и НФГ, то относительная простота применения НМГ (назначаются подкожно, в фиксированной дозе) уже является весомым аргументом в пользу представителей этой группы. Кроме того, длительное — до 8 суток — лечение парентеральными антикоагулянтами более удобно при использовании препаратов для подкожного введения — эноксапарина и фондапаринукса, поскольку внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ) в течение как минимум 48 ч сопряжена со значительными трудностями. Но наиболее важным преимуществом является безопасность НМГ при длительном применении: продолжительный прием НФГ ассоциируется с высоким риском развития тромбоцитопении и кровотечений.

Что касается выбора внутри группы НМГ, то единственным универсальным парентеральным антикоагулянтом, который можно применять даже с учетом возможности изменения тактики лечения, является эноксапарин (Клексан®).

Эноксапарин включен в европейские (2013 г.) и американские (2012 г.) рекомендации по лечению ОКС с элевацией и без элевации сегмента ST (ОКСЭСТ и ОКС без ЭСТ) как сопровождающая терапия при ТЛТ и первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Клексан® детально изучен в клинических рандомизированных исследованиях у различных категорий пациентов с ОКС и хорошо известен украинским врачам, которые на сегодняшний день имеют достаточный опыт работы с этим препаратом.

Именно с использованием эноксапарина было проведено крупное контролируемое исследование ExTRACT-TIMI-25, результаты которого определили место НМГ при ТЛТ у больных с ОКСЭСТ. В этом исследовании сравнивали эффекты эноксапарина и НФГ у пациентов с ОКСЭСТ, которые получали ТЛТ в первые 6 ч от начала заболевания. Согласно данным указанного исследования на фоне применения эноксапарина, вводимого подкожно до 8-х суток или до выписки из стационара (если она наступала ранее), отмечалась более низкая частота случаев смерти, нефатального рецидива инфаркта миокарда и нефатального крупного кровотечения в ближайшие 30 суток по сравнению с инфузией НФГ, которую осуществляли как минимум на протяжении 48 ч. Причем достоверное различие в исходах в пользу Клексана наблюдалось уже на протяжении первых 48 ч. Преимущество эноксапарина перед НФГ установлены при использовании фибринспецифических (альтеплазы, тенектеплазы) и фибриннеспецифических тромболитиков (стрептокиназы).

Внутривенное введение эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг массы тела является альтернативой НФГ и у пациентов с ОКСЭСТ при первичном ЧКВ. Согласно результатам исследования ATOLL применение эноксапарина у данной категории больных на фоне самой современной базисной терапии было безопасным и

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты?

сопроводалось снижением на 37–41% частоты смерти, рецидивов инфаркта и его осложнений (в том числе потребности в ургентной реваскуляризации) на протяжении первых 30 дней от развития события. В руководстве Европейского кардиологического общества указывается на то, что при выполнении первичного ЧКВ предпочтение при выборе антикоагулянта следует отдать бивалирудину или эноксапарину. Однако бивалирудин нельзя использовать в ситуации, когда врач не уверен, что больному в ближайшее время будут выполнены коронарная ангиография и реваскуляризация миокарда. Кроме того, препарат является чрезвычайно дорогостоящим, а в последний год также появились данные о более высокой частоте геморрагических осложнений при его применении в реальной практике в отличие от результатов исследования HORIZON-AMI.

В отличие от эноксапарина дальтепарин и надропарин не имеют доказательной базы эффективности и безопасности у пациентов с ОКСЭСТ — эти препараты изучали в 90-х гг. прошлого столетия только в исследованиях с участием больных ОКС без ЭСТ. Но даже в области лечения ОКС без ЭСТ эноксапарин имеет более обширную (по количеству исследований и числу включенных в них пациентов) доказательную базу и продемонстрировал лучшие результаты при сравнении с НФГ.

Что касается селективного ингибитора Ха фактора фондапаринукса, то его эффекты сравнивали с эффектами НФГ или плацебо у больных с ОКСЭСТ, получавших ТЛТ либо без реперфузии, в крупном контролируемом исследовании OASIS-6. Фондапаринукс продемонстрировал достоверное снижение относительного риска смерти или рецидива инфаркта миокарда (по сравнению с плацебо) только у пациентов с ОКСЭСТ, получавших стрептокиназу. По сравнению с группой пациентов, получавших НФГ, применение фондапаринукса не показало преимущества. Вероятно, это связано с тем, что фондапаринукс, селективно подавляя активность Ха фактора, не обладает способностью ингибировать действие тромбина, высвобождающегося после разрушения тромба при проведении ТЛТ. Клексан® блокирует не только активность Ха фактора, но и тромбина, что, возможно, и определяет его преимущества. Таким образом, у пациентов, получивших на догоспитальном этапе тенектеплазу или в стационаре — альтеплазу, препаратом выбора является эноксапарин.

При выполнении ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, необходимо использовать достаточно высокие болюсы НФГ под контролем АЧТВ, что делает применение фондапаринукса нерациональным по сравнению с эноксапарином, особенно на догоспитальном этапе.

? **Влияют ли на выбор антикоагулянта результаты оценки ишемического и геморрагического риска у пациентов с ОКС?**

— Безусловно, степень ишемического и геморрагического риска следует учитывать, более того, от правильной оценки этих рисков и, соответственно, правильного выбора тактики лечения зависит выживаемость больных в первые 30 дней после развития события. При высоком риске геморрагических осложнений можно рассматривать вопрос об использовании фондапаринукса. Однако при этом необходимо помнить о таких нюансах, как длительный период полувыведения фондапаринукса, отсутствие антидота и данных о его эффективности при краткосрочном применении у пациентов с ОКС без ЭСТ.

Кроме того, у большинства больных с ОКС ишемический риск имеет большую актуальность по сравнению с геморрагическим. Быстро оценить соотношение этих рисков для подбора последующей антитромботической терапии можно при использовании простой шкалы, разработанной нами ранее.

В эту шкалу в числе других факторов геморрагического риска включены: возраст 65 лет и старше, возраст 75 лет и старше, женский пол, кровотечения в анамнезе или анемия, геморрагический инсульт в анамнезе. В качестве наиболее важных факторов тромботического риска фигурируют: регулярный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в последние 7 дней, острые сосудистые события, сахарный диабет (<http://angiology.com.ua/article/426.html>).

С помощью такой шкалы мы оценивали тромботические и геморрагические риски в реальной популяции больных с разными формами ОКС в условиях крупного специализированного коронарного центра г. Днепропетровска при применении консервативной стратегии ведения пациентов. Предложенная градация рисков была разработана с учетом международных градаций тромботических и геморрагических рисков и анализа собственных клинических данных. Как показало это исследование, у больных с ОКС преобладали тромботические риски: только 32% пациентов имели низкий уровень риска, тогда как 68% — высокий и средний. Уровень геморрагического риска был значительно ниже: высокий риск отмечался лишь у 13% больных, а низкий выявлен почти в 50% случаев. Очевидно, что в большинстве ситуаций препаратом выбора для проведения адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС является эноксапарин.

? **Как Вы относитесь к использованию биосимиляров в неотложной кардиологии, в частности, в лечении ОКС?**

— Применение биосимиляров сегодня является альтернативой более дорогостоящему лечению оригинальными препаратами.

Однако необходимо иметь доказательства того, что различия в фармакокинетике и фармакодинамике между оригинальным препаратом и биосимиляром (а такие различия всегда существуют) не приведут к снижению клинической эффективности или безопасности лечения. Для препаратов, используемых в экстренной кардиологии, этот момент особенно актуален. Такие доказательства можно получить только при проведении специально спланированных исследований, которые выполняются чрезвычайно редко, а получение удовлетворительных результатов для одного биосимиляра не является доказательством того, что применение другого будет таким же эффективным и безопасным. Биосимиляры эноксапарина разработаны во многих странах, но многие ли из них заслуживают доверия?

Собственный клинический опыт показывает, что при использовании Клексана и эноксапарина отечественного производства существует некоторая разница в частоте тромботических и геморрагических осложнений не в пользу последнего. В нашем небольшом исследовании с участием пациентов, рандомизированных для лечения Клексаном и отечественным эноксапарином в острейший период развития ОКС, отмечены различия в колебании показателя АЧТВ (показатель не использовался для оценки эффективности!), что свидетельствует о различиях в фармакокинетике препаратов. Ввиду небольшого количества пациентов нельзя сделать окончательных выводов о том, какие клинические последствия повлекут за собой эти различия, и все же полученные данные заставляют задуматься, тем более что результаты лечения ОКС во многом зависят от предсказуемости действия препаратов, скорости наступления их эффектов и удачной реперфузии миокарда в острейший период. Для врача, сталкивающегося в своей повседневной практике с больными, которые изначально имеют высокий риск различных осложнений и смерти, предпочтительным является использование препарата, который тестировали в крупных исследованиях с получением достоверных доказательств эффективности и безопасности. Учитывая эти результаты, мы считаем необходимым проведение исследований терапевтической эффективности биосимиляров эноксапарина в сравнении с оригинальным препаратом, так как обычной процедуры, применяемой для генериков, в данном случае недостаточно.

? **Применение антитромбоцитарных препаратов — еще одно важное направление в антитромботической терапии ОКС. Можно ли выбрать универсальный препарат среди представителей этой группы?**

— Таким препаратом на сегодня остается клопидогрель. Обширность доказательной базы в области лечения всех форм ОКС при любых стратегиях ведения пациентов, оптимальное соотношение эффективность/безопасность у разных категорий больных, возможность применять независимо от того, уверен ли врач в достижении немедленного обеспечения инвазивного подхода у конкретного пациента — все эти преимущества клопидогреля свидетельствуют в его пользу, несмотря на появление новых антиагрегантов. Кроме того, в исследовании ATLAS ACS-TIMI 51 в составе длительной тройной антитромботической терапии (двойная антитромбоцитарная терапия и пероральный антикоагулянт ривароксабан) использовали препараты из группы тиенопиридинов, из которых сегодня чаще всего применяется клопидогрель (92%). Соответственно, в случае необходимости назначения тройной терапии пациенту с ОКС после острейшего периода мы можем использовать только комбинацию АСК и клопидогреля — для применения тикагрелора в этой ситуации нет оснований.

Для пациентов с ОКС особенно важна возможность приема фиксированной комбинации клопидогреля и АСК — препарата Ко-Плавик®. Эти больные вынуждены длительное время принимать несколько жизненно важных лекарственных средств, в числе которых — два антиагреганта (а иногда и пероральный антикоагулянт), статины; многим из них показаны блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, а при наличии сопутствующих заболеваний этот список увеличивается. Сокращение количества таблеток способствует повышению приверженности пациентов к длительному лечению. Еще одним преимуществом использования фиксированной комбинации клопидогреля и АСК является низкая доза последней — 75 мг в составе препарата Ко-Плавик®. Учитывая, что антитромботическая терапия у больных с ОКС становится все более интенсивной, правильная дозировка антитромбоцитарных препаратов и ее снижение там, где это возможно, играют большую роль в обеспечении безопасности лечения.

Итак, в условиях становления системы оказания экстренной медицинской помощи пациентам с ОКС и с учетом существующей экономической ситуации наши возможности будут ограничены. Поэтому применение эноксапарина и клопидогреля, которые обеспечат эффективную антитромботическую защиту при любой форме ОКС независимо от стратегии ведения больных, является оптимальным подходом при оказании помощи с первых этапов развития ОКС. Использование оригинальных препаратов Клексан® и Ко-Плавик® позволяет быть более уверенными в достижении ожидаемых результатов и исключает развитие непредсказуемых эффектов.

Подготовила Наталья Очеретяная



Азилсартан медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) – хроническое заболевание, связанное со значительной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Оптимальный контроль артериального давления (АД) у пациентов с АГ является ключевым условием для снижения рисков, обусловленных этой патологией. Несмотря на наличие широкого спектра антигипертензивных препаратов, АГ остается недостаточно контролируемой – менее чем у половины пациентов, получающих лечение, удается достичь целевого систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ведущую роль в патофизиологии АГ, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Избыточная активация РАС вызывает увеличение объема циркулирующей крови и повышение АД, эндотелиальную дисфункцию, фиброз, ремоделирование органов и тканей, окислительный стресс и воспаление, что в совокупности повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

При назначении стартовой монотерапии или комбинированного лечения АГ клиницисты чаще всего отдают предпочтение блокаторам РАС благодаря их высокой безопасности среди всех антигипертензивных препаратов. Внедрение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стало поворотным моментом в ведении различных патологических состояний, включая АГ. Тем не менее ИАПФ лишь частично подавляют образование ангиотензина II. В этом плане блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются более рациональным инструментом ингибирования РАС, поскольку они селективно блокируют связывание ангиотензина II с его рецептором 1 типа (АТ1). В настоящее время БРА все более широко применяются в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний. Среди всех молекул, проявляющих антагонистическое действие в отношении РАС, а также всех антигипертензивных средств в целом БРА (к которым относятся такие препараты, как лосартан, кандесартан цилексетил, валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан и олмесартан медоксомил, а также новейший БРА – азилсартан медоксомил) характеризуются самой лучшей переносимостью. Доказано, что у пациентов с АГ БРА снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предотвращают повреждение органов-мишеней и способствуют обратному его развитию, замедляют прогрессирование нефропатии. Тем не менее класс БРА не является однородным, и выбор препарата необходимо осуществлять на основании имеющихся доказательств клинической эффективности.

Азилсартан: доказательства эффективности

БРА II проявляют высокую клиническую эффективность и хорошо переносятся, однако степень снижения АД под действием этих препаратов в целом считается недостаточной, вследствие чего значительно количеству пациентов требуется комбинированная терапия. Кроме того, большинство БРА при назначении в стандартных дозах не полностью подавляют АТ1-рецепторы.

Азилсартан медоксомил представляет собой пролекарство, которое после приема внутрь быстро превращается в активное действующее вещество азилсартан – мощный и высокоселективный БРА с биодоступностью около 60% и периодом полужизни в плазме 12 ч. Эффективные терапевтические дозы препарата составляют от 40 до 80 мг 1 раз в сутки. В экспериментальных исследованиях на различных моделях АГ азилсартан медоксомил проявлял более выраженное и длительное

антигипертензивное действие по сравнению с олмесартаном медоксомилом. Важно, что антигипертензивный эффект азилсартана является стабильным на протяжении всего междозового интервала, что обеспечивает дополнительную сердечно-сосудистую защиту.

В сравнительных клинических исследованиях азилсартана медоксомила и других БРА эффективность лечения оценивали с помощью амбулаторного мониторинга АД и измерения офисного АД (табл.).

Таблица. Недавно опубликованные сравнительные исследования азилсартана медоксомила и других БРА у пациентов с АГ

Автор	Год публикации	Популяция	Размер выборки	Препарат сравнения	Исходное офисное АД, мм рт. ст.	Исходное среднее 24-часовое АД, мм рт. ст.	Δ 24-часового АД после лечения, мм рт. ст.
White et al.	2011	АГ 1-2 степени	n=1291	Валсартан 320 мг Олмесартан 40 мг	156-158/92-93	144-146/88-90	-5,4 (95% ДИ от -8,1 до -2,8; САД, vs валсартан)* -3,5 (95% ДИ от -6,2 до -0,9; САД, vs олмесартан)**
Sica et al.	2011	АГ 1-2 степени	n=984	Валсартан 320 мг	157,2/91,2	145,6/87,9	-2,69 (95% ДИ от -3,49 до -1,5; ДАД)*

Примечание: Δ 24-часового АД после лечения по сравнению с азилсартаном медоксомилом 80 мг; *p<0,001; **p<0,008. ДИ – доверительный интервал.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное White и соавт., был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем САД 145 мм рт. ст. Азилсартан медоксомил, назначаемый по 40 или 80 мг 1 раз в сутки, сравнивали с плацебо, а также с максимальными одобренными дозами олмесартана медоксомила (40 мг 1 раз в сутки) и валсартана (320 мг 1 раз в сутки). После 6 нед лечения азилсартан медоксомил в дозе 80 мг демонстрировал значительно более высокую эффективность по сравнению с валсартаном и олмесартаном. Кроме того, в обеих дозах азилсартан медоксомил снижал офисное САД в большей степени, чем валсартан и олмесартан. Переносимость азилсартана медоксомила была хорошей, частота побочных эффектов на протяжении периода исследования не повышалась.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании Sica и соавт. было установлено, что азилсартан медоксомил во всем диапазоне терапевтических доз значительно эффективнее валсартана, используемого в максимальной рекомендованной дозе. В этом исследовании по 24 нед терапии азилсартан медоксомил в дозах 40 или 80 мг 1 раз в сутки снижал офисное и 24-часовое АД примерно на 10% сильнее (в абсолютном выражении), чем валсартан 320 мг.

Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют о том, что азилсартан медоксомил может снижать АД (как офисное, так и измеренное с помощью амбулаторного мониторинга) значительно эффективнее других БРА. Лучший контроль АД на протяжении всего 24-часового междозового интервала может обеспечить лучшую защиту от сердечно-сосудистых событий. Так, на сегодня доказано, что пиковые повышения АД около полуночи и в ранние утренние часы являются значимыми предикторами инсульта и инфаркта миокарда у пациентов с АГ.

Азилсартан медоксомил отличается высокой силой ингибирования специфического связывания ангиотензина II с АТ1-рецепторами, а также является

медленно диссоциирующим БРА. Благодаря этим особенностям РАС-блокирующие эффекты азилсартана продолжают действовать даже после полного «вымывания» действующего вещества из организма, в то время как после «вымывания» других БРА (включая олмесартан, телмисартан, валсартан и ирбесартан) они значительно ослабляются (Ojima M. et al., 2011). Следовательно, азилсартан медоксомил обеспечивает более полный антагонизм в отношении негативных эффектов

ангиотензина II, и этим (по крайней мере, частично) может объясняться более выраженная степень снижения АД под влиянием азилсартана.

Плейотропные эффекты азилсартана

АГ часто сопровождается инсулинорезистентностью (ИР), предрасполагающей к развитию метаболического синдрома и сахарного диабета. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что блокада АТ1-рецепторов под действием азилсартана медоксомила уменьшает ИР и проявления метаболического синдрома (Kusumoto K. et al., 2011). По сравнению с кандесартаном азилсартан медоксомил более эффективно снижал плазменные концентрации глюкозы и жирных кислот, уменьшал массу и объем адипоцитов и повышал экспрессию PPARγ на адипоцитах независимо от АД и концентрации инсулина в крови (Iwai M. et al., 2007). Также было установлено, что при наличии ожирения азилсартан медоксомил обладает инсулинсенситизирующими эффектами независимо от ограничения потребления пищи, изменений массы тела и активации PPARγ (Zhao M. et al., 2011). Эти эффекты проявлялись в снижении гиперинсулинемии, уровня глюкозы крови во время глюкозотолерантного теста и индекса инсулинорезистентности НОМА. По данным D.H. Smith и соавт. (2003), азилсартан медоксомил уменьшает экскрецию белка с мочой в большей степени, чем олмесартан медоксомил. В целом имеющиеся доказательства указывают на целесообразность применения азилсартана медоксомила для лечения инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а также для снижения рисков, связанных с дислипидемией и гипергликемией.

У пациентов с АГ и/или сахарным диабетом часто наблюдается микроальбуминурия или протеинурия, которые считаются значимым предиктором прогрессирования в терминальную стадию почечной недостаточности и развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании K. Kusumoto и соавт. (2011) было продемонстрировано, что азилсартан медоксомил

может уменьшать протеинурию с помощью таких механизмов, как нормализация давления в клубочковых капиллярах, предотвращение повреждения подоцитов, ингибирование пролиферации мезангиальных клеток и эпителиально-мезангиальной трансформации тубулярных клеток.

Азилсартан медоксомил может модулировать клеточный рост путем блокады индуцируемой ангиотензином II активации MAP-киназ в гладкомышечных клетках сосудов. Кроме того, азилсартан является мощным ингибитором пролиферации клеток сосудов даже при назначении в низких дозах, причем этот эффект проявляется и в клетках, не имеющих рецепторов АТ1.

Повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) в сосудистой стенке ассоциируется с ускоренным атеросклерозом и снижением стабильности атеросклеротических бляшек. В экспериментальных исследованиях азилсартан медоксомил уменьшал экспрессию РАI-1 в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что сопровождалось стабилизацией атеросклеротических бляшек (French C.J. et al., 2011; Sobel B.E. et al., 2006). Благодаря этому эффекту азилсартан медоксомил может замедлять атеросклероз, предотвращать ремоделирование левого желудочка и развитие сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

Выводы

Азилсартан медоксомил – новый препарат для лечения АГ, обладающий мощным антигипертензивным эффектом и обеспечивающий значительно лучший контроль АД по сравнению с другими гипотензивными средствами, в том числе другими БРА. Более высокая антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила может реализоваться в лучшем контроле сердечно-сосудистого риска. Так, в эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что дополнительное снижение САД всего на 2-3 мм рт. ст. ассоциируется с достоверным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства азилсартана медоксомила позволяют назначать этот препарат в случаях, когда другие антигипертензивные средства не переносятся пациентами или не обеспечивают адекватного контроля АГ. Дополнительным преимуществом азилсартана медоксомила является кардиопротекторное действие, которое достигается посредством ряда механизмов, не зависящих от снижения АД.

Список литературы находится в редакции.

Volpe M., Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control.* 2012; 5: 19-25.

Перевод с англ. Алексея Терещенко



23-25 апреля состоялся XIII Киевский курс по коронарным реваскуляризациям, в программу которого были включены выступления ведущих зарубежных и украинских кардиологов. Доклады известных специалистов были посвящены проблемам оказания медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда (ИМ).

XIII Киевский курс по коронарным реваскуляризациям



Главный внештатный кардиолог МЗ Украины, руководитель отдела симптоматических гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко отметил, что сердечно-сосудистая смертность за последние годы демонстрирует тенденцию к снижению, однако ее уровень остается сегодня высоким —

в 2013 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерли 460 тыс. пациентов. Согласно официальной статистике причиной смерти в большинстве случаев является хроническая ишемическая болезнь сердца. Эти данные, а также количество случаев ИМ в год — 50 тыс. — не отражают реальной картины в области сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Украине. Для сравнения, в Польше, стране с более высоким уровнем жизни, ежегодно регистрируются 150 тыс. случаев ИМ.

Разработка нового унифицированного протокола по оказанию помощи пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), теоретическими основами которого стали международные рекомендации в этой области, является важным шагом к снижению уровня смертности от ССЗ. Новый протокол предусматривает создание системы оказания медицинской помощи пациентам с ИМпST на основе обеспечения реперфузионной терапии. При этом важнейшая роль отводится первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), использование которого при правильной организации системы реперфузионной терапии позволяет снизить госпитальную летальность примерно в 1,5-2 раза по сравнению с проведением тромболитической терапии (ТЛТ).

Согласно новому протоколу догоспитальный этап помощи пациентам с ИМпST осуществляется специалистами бригад скорой медицинской помощи и пунктов неотложной помощи. Основной целью этого этапа является госпитализация в центр с возможностью проведения ЧКВ (Реперфузионный центр). При невозможности доставки больного с ИМпST в такой центр в течение 2 ч от первого контакта со специализированной бригадой (желательно в первые 12 ч от начала симптомов ИМпST) рекомендуется осуществление фармакоинвазивной стратегии, предполагающей проведение догоспитальной или госпитальной ТЛТ с последующей транспортировкой пациента в центр с возможностью механической реперфузии (Реперфузионный центр). Таким образом, ТЛТ отводится роль метода, который позволяет выиграть время до того момента, когда можно будет провести ЧКВ.

Следующим этапом после осуществления ЧКВ является перевод больного в инфарктные или кардиологические отделения многопрофильных клиник для последующей терапии. В протоколе указывается, что продолжение лечения пациентов с ИМпST является одним из этапов оказания экстренной медицинской помощи, поэтому их перевод в другие клиники должен осуществляться с привлечением бригад скорой медицинской помощи.

Профессор Ю.Н. Сиренко отметил в своем выступлении, что возможности для проведения ЧКВ при остром ИМ сегодня имеются почти в каждой области нашей страны. За достаточно короткий промежуток времени удалось обеспечить ангиографическими установками областные центры, увеличить частоту проведения коронароангиографий — КВАГ (до 29 тыс. в 2013 г.) и ЧКВ (с 700 процедур в 2009 г. до 4000 в 2013). Ежегодное количество процедур ТЛТ при остром ИМ в 2013 г.

увеличилось до 8,5 тыс. (для сравнения — в 2006 г. ТЛТ было выполнено только в 1800 случаях). И все же даже если ориентироваться на данные официальной статистики и исходить из того, что ежегодное количество пациентов с ИМпST в Украине составляет около 30 тыс., медицинская помощь в соответствии с международными стандартами лечения этого заболевания была оказана не менее чем в 50% случаев.

Одной из главных причин сложившейся ситуации является несвоевременная диагностика ИМ на догоспитальном этапе — именно в этом направлении нам предстоит усилить работу. Кроме того, недостаточно широкое использование ЧКВ для оказания экстренной

Реестр дает возможность оценить реальную ситуацию в области оказания помощи пациентам с ОКС, обозначить наиболее проблемные вопросы и направить наши усилия на их решение.

Участие в программе Stent for Life способствовало накоплению опыта во внедрении интервенционных методов лечения ОКС в Украине, созданию сети региональных реперфузионных центров, разработке нового унифицированного клинического протокола по оказанию экстренной медицинской помощи при ИМпST, подготовке проекта приказа по кардиологии, который предусматривает наличие новых субспециальностей в кардиологии.



помощи пациентам иногда обусловлено отсутствием диалога между руководителями учреждений разных форм собственности (государственных и частных клиник), а также между представителями местной администрации и практическими врачами.



Ведущий научный сотрудник отдела интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Максим Юрьевич Соколов рассказал об участии Украины в европейской инициативе Stent for Life и предварительных результатах работы по созданию регистра острого коронарного синдрома (ОКС) в нашей стране.

— Программа Европейской инициативы Stent for Life была принята в 2008 г. как результат совместной работы Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации чрескожных вмешательств и Европейской медико-технической ассоциации. Эта программа нацелена на увеличение количества ЧКВ у больных с острым ИМ, рекомендованное количество ЧКВ составляет не менее 600 на 1 млн населения. При этом интервенционным лечением должны быть обеспечены 70% пациентов с ИМ в центрах, которые работают 24 ч в сутки, 7 дней в неделю. В рамках осуществления этой программы в Украине в 2011 г. началась работа по созданию реестра ОКС, в котором сегодня принимают участие 46 центров в 26 городах нашей страны. Благодаря поддержке и энтузиазму врачей этот реестр продолжает расширяться, с момента начала работы по его разработке заполнено 36 тыс. протоколов после инвазивного обследования КВАГ и проведения ЧКВ у плановых и ургентных пациентов.

Уже сегодня в некоторых регионах Украины удалось достигнуть многообещающих результатов в создании системы оказания экстренной помощи пациентам с ИМпST, центральным звеном которой является обеспечение реперфузии миокарда путем выполнения ЧКВ.

Например, в Луганской области частота выполнения ЧКВ на 1 млн населения достигла 220 (в странах, где оказание помощи при ИМ осуществляется в соответствии с рекомендациями ESC этот показатель составляет в среднем 373 процедуры). Настоящий прорыв в этом направлении наблюдается в Одесской, Закарпатской, Черкасской, Ивано-Франковской, Хмельницкой, Донецкой и Винницкой областях. Отсутствует продвижение во внедрении интервенционных методов лечения ИМпST в Житомирской, Волынской, Кировоградской, Полтавской областях. Еще 13 областей Украины, среди которых Киевская, Николаевская, Херсонская, Ривненская и другие, количество ЧКВ на 1 млн населения не превышает 100, что свидетельствует об отсутствии налаженной системы оказания экстренной медицинской помощи при ИМпST.

Темпы внедрения интервенционных методов лечения ИМпST значительно замедляются вследствие отсутствия государственных и локальных программ по организации помощи таким больным, а также государственной активности в области повышения уровня осведомленности населения о симптомах ОКС и в создании «Региональных реперфузионных сетей» на основе Реперфузионных центров.

Устранение этих барьеров возможно при условии продолжения начатой работы в рамках тесного сотрудничества врачей, чиновников системы здравоохранения, представителей местных администраций, государственной власти.

Профессор М.Ю. Соколов сделал акцент на наиболее важных направлениях дальнейшей работы в рамках программы Stent for Life, которые подразумевают следующее:

- разработку и утверждение Национальной программы по кардиологии, в которой главное внимание должно быть уделено совершенствованию экстренной медицинской помощи при ОКС;
- создание и расширение «Региональных реперфузионных сетей» на основе Реперфузионных центров;
- обновление системы подготовки кардиологов, введение субспециальности «Интервенционная кардиология».

“ Программа Европейской инициативы Stent for Life была принята в 2008 г. как результат совместной работы Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации чрескожных вмешательств и Европейской медико-технической ассоциации. Эта программа нацелена на увеличение количества ЧКВ у больных с острым ИМ, рекомендованное количество ЧКВ составляет 600 на 1 млн населения.

”

Продолжение на стр. 14.

XIII Київський курс по коронарним ревазуляризаціям

Продолжение. Начало на стр. 13.

Фармакологическая сессия мероприятия была посвящена вопросам антитромбоцитарной терапии у пациентов с различными вариантами течения ишемической болезни сердца (ИБС) при инвазивной стратегии лечения.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко посвятил выступление основным итогам поиска путей снижения риска тромботических осложнений у пациентов с ОКС, подвергшихся стентированию.

— Сегодня ведение больных с ОКС осуществляется в соответствии с концепцией разрушения атеросклеротической бляшки с последующей активацией тромбоцитов и образованием тромбов. При этом современные представления о системе свертывания крови предполагают не только существование двух путей тромбообразования — агрегации тромбоцитов и коагуляции, но также тесную связь и взаимопотенцирующее влияние этих процессов. Поэтому в настоящее время профилактика тромботических осложнений у пациентов, перенесших ОКС, рассматривается как единый процесс, направленный на снижение тромбогенного потенциала крови.

Назначение антитромботической терапии у таких больных направлено на стабилизацию всего комплекса атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы, поскольку спонтанное разрушение атеросклеротической бляшки или повреждение сосуда при установке стента способствуют активации механизмов тромбообразования не только в инфарктзависимой или стентированной артерии, но и в других коронарных сосудах. Стадийность процесса тромбообразования определяет активность и эффективность наших вмешательств, а также стратегию, в соответствии с которой таким больным в первую очередь назначают антитромбоцитарные средства, блокирующие активацию всего каскада свертывания крови.

Развитие концепции антитромботической терапии при ОКС прошло путь от понимания роли ацетилсалициловой кислоты (АСК) в улучшении прогноза таких пациентов до внедрения в качестве стандартного подхода к лечению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и обсуждения вопросов целесообразности назначения отдельным категориям больных тройной антитромботической терапии, включающей два антиагреганта и пероральный антикоагулянт.

На пути совершенствования лечения пациентов с ОКС встречаются препятствия, в процессе преодоления которых сделаны важные открытия и разработаны новые подходы к проведению антитромботической терапии.

Риск недостаточного ответа на антиагрегантную терапию, имеющий большое значение при проведении стентирования коронарных артерий

Внедрение тактики ДАТ, включающей АСК и клопидогрель, а также назначение нагрузочных доз антиагрегантов перед стентированием позволили снизить частоту случаев недостаточной эффективности антитромбоцитарной терапии и значительно улучшить результаты инвазивных вмешательств.

Создание новых антиагрегантов способствовало преодолению проблем, связанных с необходимостью наступления более раннего и выраженного антиагрегантного эффекта при стентировании. Нетипиридиновый пероральный обратимый ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тикагрелор по сравнению с клопидогрелем характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов. Кроме того, тикагрелор не нуждается в метаболической активации, а обратимый характер ингибирования P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов означает более быстрое прекращение антиагрегантного эффекта после отмены препарата. Это обстоятельство представляется важным при инвазивных вмешательствах, а также перед предстоящей процедурой аортокоронарного шунтирования (АКШ).

В исследовании PLATO у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST (ОКСпST и ОКСбпST) тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг с последующим переходом на поддерживающую (по 90 мг 2 раза в сутки) был более эффективен по сравнению с клопидогрелем (нагрузочная доза 300–600 мг, поддерживающая — 75 мг/сут) в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий без существенного повышения риска



кровотечений. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелем наблюдались относительно снижения риска развития инфаркта миокарда, общей и сердечно-сосудистой смертности. Поскольку у пациентов из США и Канады, участвовавших в исследовании PLATO, положительный эффект тикагрелора не был подтвержден, в официальных рекомендациях европейских и американских экспертов по лечению ОКС место этого препарата отличается. ESC рекомендован прием тикагрелора (в нагрузочной дозе 180 мг и поддерживающей 90 мг 2 раза в сутки) всем больным ОКС вне зависимости от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Клопидогрель рекомендован как альтернатива тикагрелору и прасугрелю. В руководстве Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Специалистов по интервенционной кардиологии указано, что у пациентов с ОКС, подвергшихся первичному ЧКВ, в равной степени допустимо применение тикагрелора, прасугреля и клопидогреля вначале в нагрузочной, а затем поддерживающей дозе.

Продолжение процесса образования тромбина у пациентов с ОКС на протяжении не менее 12 мес после выписки из стационара

В исследовании ATLAS-TIMI 51 была определена оптимальная доза (2,5 мг 2 раза в сутки) перорального антикоагулянта — ингибитора Ха фактора ривароксабана, используемого для дополнительного снижения риска кардиоваскулярных событий и тромбозов стентов. Назначение низкой дозы ривароксабана на фоне ДАТ (АСК + клопидогрель) позволило дополнительно снизить риск общей и кардиоваскулярной смерти у пациентов с ОКС без увеличения риска кровотечений. Отбор больных для назначения перорального антикоагулянта в дополнение к ДАТ — важный момент с точки зрения необходимости сохранения оптимального соотношения польза/риск при проведении антитромботической терапии пациентов с ОКС. Определить целесообразность включения антикоагулянта в схему лечения помогут прикроватные тесты для оценки уровня в крови D-димера, фибриногена, растворимого фибрина. Такие тесты уже разработаны в Украине и в скором времени будут в нашем распоряжении.

Увеличение риска кровотечений на фоне сочетанного применения ДАТ и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих показания к стентированию коронарных артерий

В такой ситуации трудно найти баланс между пользой и риском лечения: с одной стороны, опасность возникновения кровотечений на фоне тройной антитромботической терапии значительно возрастает, с другой — отмена клопидогреля влечет за собой увеличение риска тромбозов стентов, а отказ от приема варфарина повышает вероятность тромбозов и тромбоэмболических событий.

В исследовании WOEST и датском регистре (Lamberts et al., 2013) показано, что применение комбинации варфарина и клопидогреля как альтернатива тройной комбинации (варфарин + ДАТ) является наиболее оправданным у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих показания к стентированию коронарных артерий.

Увеличение частоты гастроинтестинальных осложнений на фоне лечения антиагрегантами

Данная проблема была преодолена путем одновременного назначения блокаторов протонной помпы (БПП) — сегодня такой подход официально рекомендован пациентам, получающим антитромботическое лечение и имеющим факторы риска развития неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Опасения по поводу снижения эффективности клопидогреля на фоне приема БПП при проведении ряда исследований не

подтвердились. Более того, в исследовании PLATO было показано, что, независимо от использования клопидогреля или тикагрелора, пациенты, получавшие БПП, исходно относились к категории более тяжелых по сравнению с остальными участниками. Это служит основанием для предположения, что повышение частоты осложнений у больных, принимавших клопидогрель и БПП омега-3 в одном из исследований, было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний и исходно более тяжелым состоянием.

Преодоление препятствий на пути к максимальному снижению частоты тромботических осложнений у пациентов с ОКС иногда сопряжено с появлением новых. Например, в исследовании TRITON-TIMI-38 снижение частоты тромбозов стентов у больных с ОКС с инвазивной стратегией лечения на фоне применения нового антиагреганта прасугреля сопровождалось увеличением риска кровотечений.

Еще одним примером является повышение вероятности поздних тромбозов стентов с лекарственным покрытием, которые были внедрены в клиническую практику с целью снижения частоты коронарных событий в отдаленном периоде. Высокая тромбогенность стентов с лекарственным покрытием обусловлена наличием нерастворяющегося полимера и выраженной антипролиферативной активностью лекарственных препаратов, нанесенных на поверхность стентов, что замедляет процесс эпителизации. В связи с этим длительность ДАТ у пациентов, перенесших коронарное стентирование, определяется сегодня, в том числе с учетом вида установленного стента.

В области антитромбоцитарной терапии при ОКС еще остаются аспекты, которым уделяется незаслуженно мало внимания, между тем их изучение могло бы способствовать получению ответов на некоторые вопросы и лучшему пониманию всех механизмов действия антиагрегантов. К таким аспектам относятся наличие у антитромбоцитарных препаратов плейотропных эффектов, степень влияния которых на результаты лечения еще предстоит определить. Так, в исследованиях с использованием нагрузочных доз АСК и клопидогреля перед процедурой стентирования показано, что данная тактика приводит к снижению выраженности дисфункции эндотелия и воспаления — важных факторов, способствующих запуску процесса тромбообразования. Вероятно, эти эффекты в определенной степени обуславливают высокую клиническую эффективность ДАТ при ОКС, которая трансформируется в уменьшение риска тромботических осложнений.

В заключение напомним, что препараты работают только тогда, когда их принимают, а тромбозы стентов — как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе — часто ассоциируются с самостоятельной отменой антитромботических препаратов. Как показали результаты регистра PREMIER, пациенты с ИМ, которым были имплантированы стенты, уже на протяжении первых 30 дней в 14% случаев прекращают прием ДАТ. Отказ от применения клопидогреля, согласно данным этого регистра, сопровождался увеличением риска неблагоприятных исходов (повторной госпитализации и смерти) в течение последующих 11 мес. Отдельно следует сказать о такой причине отказа от лечения антиагрегантами, как проведение хирургических вмешательств. В большинстве таких ситуаций врачи отменяют препараты на слишком длительные сроки (более 7 дней), что неоправданно с точки зрения предупреждения кровотечений во время операций и увеличивает риск тромботических событий.

Таким образом, правильный выбор и назначение антитромбоцитарных препаратов, работа по улучшению приверженности к антитромбоцитарной терапии являются важными аспектами борьбы за жизнь пациентов с ОКС, перенесших стентирование.



Член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедрою госпитальної терапії № 1 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольца, доктор медичних наук, професор Катерина Николаевна Амосова розглянула деякі аспекти ведення пацієнтів з ОКСбпСТ, високим ризиком ішемічних ускладнень і постійної формою ФП, приймаючих

варфарин і підлежачих інвазивній стратегії ведення. Такі больні сьогодні нерідко зустрічаються в клінічній практиці, і вибір антитромботическої терапії – перипроцедуральної і довготривалої – у них повинен здійснюватися з урахуванням багатьох факторів, в тому числі високого геморагічного ризику. В даній ситуації важливо використовувати максимум можливостей для попередження кровотечень, які в значній мірі впливають на прогноз пацієнтів. К таким можливостям, в першу чергу, відноситься правильний вибір антитромботического препарату. Професор Е.Н. Амосова зазначила, що на сьогодні ми не маємо результатів досліджень, присвячених вивченню оптимальної перипроцедуральної антитромботическої терапії у таких больних, але ми можемо орієнтуватися на консенсус експертів (European Heart J., 2010), в відповідності з яким пацієнтам з постійною формою ФП при ОКС з інвазивною стратегією лікування показана перипроцедуральна ДАТ з клопидогрелем; рекомендовано також продовження прийому варфарину при МНО 2,1-4,8 і його заміна на нефракціонований гепарин, еноксапарин, бивалирудин і/або інгібітори глікопротеїнових рецепторів при МНО ≤ 2 . Ефективність ДАТ з використанням клопидогреля в навантажувальній дозі 300 мг у пацієнтів з ОКСбпСТ і наявністю ЧКВ була показана в дослідженні PCI-CURE, в якому застосування даної стратегії привело до зниження частоти первинної кінцевої точки (серцево-судинної смерті, ІМ, реваскуляризації) без збільшення частоти кровотечень. Крім того, в метааналізі Lotrionte і соавт. (2007) показано, що підвищення навантажувальної дози клопидогреля до 600 мг при проведенні первинного ЧКВ у пацієнтів з ОКСбпСТ забезпечує додаткове зниження частоти серцево-судинної смерті і ІМ; при цьому не було відмічено збільшення ризику кровотечень. Вибір клопидогреля для проведення ДАТ в даній ситуації оснований також на результатах дослідження PLATO, в якому у больних ОКС з високим і середнім ризиком з ЧКВ-стратегією на фоні застосування тикагрелора спостерігали збільшення частоти важких кровотечень, не пов'язаних з АКШ, порівняно з такою ж показателями при ліченні клопидогрелем.

Що стосується ведення таких пацієнтів після здійснення ЧКВ, існують достатньо підстави для призначення їм в подальшому трійної антитромботическої терапії, включаючої пероральний антикоагулянт і ДАТ (варфарин + клопидогрель + АСК) або комбінацію варфарину і клопидогреля. Згідно європейському консенсусу експертів, у пацієнтів з ОКС і високим ризиком кровотечень після установки стентів показана трійна антитромботическа терапія на протязі 4 нед з переходом на комбінацію варфарину і клопидогреля в наступні 12 міс (МНО 2,0-2,5) і в подальшому – на постійний прийом варфарину (МНО 2,0-3,0). Мнение експертів ґрунтується на результатах проспективного дослідження WOEST, в якому було показано, що застосування варфарину з клопидогрелем у пацієнтів з ФП, існуючих показань до ЧКВ, є не менш ефективним в попередженні ішемічних подій порівняно з трійною антитромботическою терапією. При цьому лікування варфарином і клопидогрелем продемонструвало перевагу в відношенні зниження частоти кровотечень.

В продовження теми зменшення ризику кровотечень у пацієнтів, які отримують комплексну антитромботическу терапію, виступила з доповіддю професор кафедри госпитальної терапії № 2 Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук Елена Акиндиновна Коваль.

В ході виступу вона підкреслила, що частота розвитку кровотечень різної тяжкості у пацієнтів з ОКС і ЧКВ-стратегією порівняно з загальною частотою тромботических ускладнень. Основними причинами кровотечень у таких больних, підлягаючих інвазивним втручанням, є неправильна оцінка вихідного геморагічного ризику; неоптимальний вибір стента, доступу і ведення процедури; відсутність зваженого підходу до призначення трійної терапії, включаючої антикоагулянт (оцінка показань, вибір препаратів, комбінацій, терміни проведення); а також відсутність додаткової медикаментозної протекції.



Для оцінки ризику кровотечень у пацієнтів з ОКС сьогодні крім шкал CRUSADE і ACUITY пропонується використовувати шкалу HAS-BLED, яка вперше була використана для оцінки ризику кровотечень у пацієнтів з ФП, але в зв'язі з її універсальністю розглядається як ще один інструмент, який може застосовуватися з цією ж метою в інвазивній кардіології.

Що стосується вибору стентів, то для пацієнтів з високим ризиком кровотечень переважно використовуються покриті стенти нової генерації, які забезпечують більш низьку частоту тромбозів стента і ішемічних ускладнень, що дозволяє скоротити терміни застосування ДАТ після проведення процедури. Радіальний



доступ є більш переважним в відношенні зменшення ризику кровотечень порівняно з феморальним.

Крайнє важливо в процесі лікування проводити переоцінку геморагічних ризиків – це дає можливість своєчасно реагувати на ситуацію, коли ризик кровотечень перевищує ймовірність тромботических ускладнень; скоротити терміни проведення ДАТ, замінити один з антитромботических препаратів або перейти на монотерапію одним антиагрегантом.

Застосування інгібіторів протонної помпи – ще один спосіб знизити ризик кровотечень у пацієнтів з високим геморагічним ризиком, особливо з передбачуваним шлунково-кишковим кровотеченням або підтвердженою хронічною інфекцією. При застосуванні клопидогреля для зменшення ризику кровотечень таким пацієнтам рекомендовано пантопризол або ранітидин.

Ведення кровотечень у пацієнтів з ОКС, підлягаючих інвазивному втручанню, відрізняється від такового при застосуванні медикаментозної реваскуляризації в першу чергу можливістю повної скасування антитромботических препаратів: в цих випадках слід продовжити прийом хоча б одного антиагреганта, при цьому можливість більш раннього припинення антитромботическої терапії розглядається з урахуванням виду встановленого стента. Що стосується модифікації трійної антитромботическої терапії при підвищеному ризикі кровотечень, то цілком доцільно використовувати комбінацію клопидогреля + варфарин замість трійної комбінації з включенням АСК, а також максимальне скорочення термінів такої терапії (при можливості).



Ведучий науковий співробітник відділу інтервенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, доктор медичних наук, професор Максим Юрьевич Соколов розглянув особливості антитромботическої терапії у пацієнтів з ІБС і інвазивною стратегією лікування при ургентних і планових втручаннях. Вибір між клопидогрелем і тикагрелором при терапії таких больних здійснюється з урахуванням багатьох факторів: планового або ургентного проведення процедури, ступеня ризику кровотечень, доступності препаратів. Так, у планових пацієнтів, яким антитромботическу терапію можна почати за 5-7 сут до проведення процедури стентування, препаратом вибору є клопидогрель, який застосовується в складі ДАТ. Клопидогрель в таких ситуаціях застосовується в дозі 75 мг/сут в поєднанні з АСК в дозі 100 мг/сут. Той факт, що клопидогрель вважається пролекарством і потребує метаболічної активації,

а також забезпечує постійну блокаду P2Y12-рецепторів тромбоцитів, є перевагою в певних ситуаціях, особливо у планових больних, поскільки при пропуску прийому препарату зберігається впевненість в утриманні антиагрегантного ефекту.

Навантажувальна доза клопидогреля 300 мг призначається на фоні АСК за 5-6 ч до проведення планового втручання або в дозі 600 мг за 2 ч до процедури. В час стентування у планових пацієнтів з ОКС клопидогрель в дозі 300 мг забезпечує найбільш виражене подальше толерантності до антитромботическої терапії (називання CURRENT). Після процедури клопидогрель застосовують плановим пацієнтам в дозі 75 мг/сут в поєднанні з невисокою дозою АСК. На сьогоднішній день довготривалість застосування антитромботическої терапії після стентування визначається з урахуванням виду стента. При плановій установці непокритих стентів мінімальний термін прийому ДАТ з клопидогрелем – 2-3 міс, установка покритих стентів передбачає більш довготривале застосування антиагрегантів – не менше 12 міс.

В схемі лікування ургентних пацієнтів, які перенесли ІМ з підйомом сегмента ST з інвазивною стратегією, перевагою є тикагрелор як препарат, який забезпечує більш швидке початок терапевтичного дії і більш виражене, але менш стійке інгібування активації тромбоцитів, так як відноситься до оборотимих інгібіторів P2Y12-рецепторів тромбоцитів. На догоспитальному етапі або в час стентування ургентних пацієнтів з ІМ тикагрелор застосовується в навантажувальній дозі 180 мг. Після стентування антитромботическа терапія (тикагрелор в дозі 90 мг/сут + АСК або клопидогрель в дозі 75 мг/сут + АСК) призначається таким больним на термін не менше 12 міс незалежно від виду стента.



«Існує чи різниця в клінічній ефективності оригінальних і генерических препаратів, призначених пацієнтам з ОКС після стентування?» – з цього питання на форумі в рамках інтерактивного голосування почалося виступлення професора Університету Джона Хопкінса (г. Балтимор, США) Віктора Леонідовича Сєребрянєного.

Професор В.Л. Сєребрянєний погодився з мнением більшості (80%) респондентів, які відповіли на це питання позитивно, зазначивши, що отримання в клінічній практиці результатів лікування, досягнутих в дослідженнях, можна розраховувати тільки при застосуванні оригінальних препаратів, а не їх генериків. Це повністю стосується антитромботических препаратів, а саме клопидогреля. В наші часи в світі зареєстровано 160 генерических препаратів клопидогреля, і ні для одного з них не було проведено спеціального дослідження з метою вивчення ефективності і безпеки у тих же категоріях пацієнтів з ОКС, у яких вивчали оригінальний клопидогрель (Плавикс®). Ми не маємо також даних про якісні характеристики досліджень, на основі яких можна зробити висновки про відповідність фармакодинамічних і фармакокінетических властивостей генерических препаратів клопидогреля оригінальному. О те, що ці властивості оригінального клопидогреля і як мінімум у 2/3 його генериків можуть відрізнятися, свідчить той факт, що ці лікарські засоби представляють собою різні фармацевтичні приємні форми: тільки 30% зареєстрованих копій є таблетками, як Плавикс®, гідросульфатними солями.

Не слід забувати також, що, крім якості препаратів, різниця в концентрації діючої речовини в генерических препаратах може відрізнятися від оригінального клопидогреля в кількісному відношенні, а перевищення концентрації діючої речовини призводить до збільшення частоти таких небезпечних ускладнень, як кровотечення, будь-яке з яких призводить до значимого підвищення ризику смерті.

Крім того, немає даних про те, як впливають на процес агрегації тромбоцитів так звані неактивні компоненти генериків – красители, наповнювачі і т.д. Між іншим в дослідженні J.H. Jeong (2010) показано, що ступінь агрегації тромбоцитів при застосуванні оригінального клопидогреля (Плавикс®) і генерика відрізняється: на фоні лікування препаратом Плавикс® цей ефект був більш вираженим. Неважко передбачити, що недостатня інгібіція тромбоцитів клінічеськи реалізується в збільшенні частоти тромботических ускладнень. Це підтверджується даними дослідження, в якому вивчалися незначущі, в яких вивчали наслідки переводу больних з оригінального клопидогреля на генерический. Так, в дослідженні Kovacic et al. (2014) показано збільшення частоти ранніх

Продолжение на стр. 16.

XIII Київський курс по коронарним ревазуляризаціям

Продолжение. Начало на стр. 13.

(госпитальных) тромбозов стентов в 2,5 раза при переводе пациентов с ОКС с препарата Плавикс[®] на генерический клопидогрель. В исследовании Park и соавт. (2012) была продемонстрирована разница при применении оригинального и генерического клопидогреля в отношении суммарной частоты сосудистых осложнений у лиц, подвергнутых стентированию. С учетом всех вышеперечисленных фактов неверно было бы утверждать, что лечение оригинальным препаратом и его генериком может приводить к одинаковым исходам. Представленные данные свидетельствуют также о необходимости взвешенно подходить к выбору лекарственных средств, целью которых является улучшить прогноз у пациентов с ОКС с инвазивной стратегией, поскольку для столь сложных больных все возможные риски должны быть исключены.

К сожалению, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) не обладает достаточной информацией в отношении неблагоприятных эффектов, развитие которых обусловлено применением генериков, так как врачи часто не сообщают о таких событиях. Источником данной информации могут быть в основном клинические исследования, которые генерические компании проводят нечасто и у ограниченного контингента пациентов. Тем не менее анализ данных FDA показал, что от экспертов этой организации в адрес четырех производителей генерических препаратов клопидогреля в США регулярно поступают предупредительные письма о необходимости повышения контроля качества продукции. Это заставляет задуматься о том, насколько можно доверять компаниям-производителям, которые имеют многократные замечания со стороны авторитетной контролирующей организации. В то же время, несмотря на внушительное количество генериков, оригинальный клопидогрель остается препаратом, вызывающим наибольшее доверие врачей – об этом свидетельствуют объемы продаж препарата Плавикс[®] в мире за 2013 г., которые в несколько раз превышают таковые тикагре-лора и прасугреля. Думаю, что интуиция не обманывает врачей, которые стремятся выбрать для пациентов

высокого риска наиболее эффективный и безопасный препарат. Авторитет компании-производителя, тщательность, с которой оригинальный клопидогрель изучали на протяжении многих лет в многочисленных клинических исследованиях у разных категорий пациентов с ОКС, убедительная доказательная база эффективности и безопасности применения у больных с инвазивной стратегией лечения, требующих особого внимания, – все это аргументы в пользу препарата Плавикс[®] – препарата-первопроходца.



После завершения конференции профессор В.Л. Серебряный ответил на вопросы нашего корреспондента.

? Обзор исследований в области антитромбоцитарной терапии показал, насколько далеко вперед стремятся шагнуть исследователи в инновационных разработках. Как Вы оцениваете место клопидогреля в современной клинической практике, учитывая результаты исследований с новыми антитромбоцитарными препаратами?

– Несмотря на появление новых антитромбоцитарных средств, клопидогрель остается препаратом выбора во многих ситуациях при лечении пациентов с ОКС, тогда как результаты исследований с применением его «конкурентов» еще предстоит тщательно анализировать и верифицировать – это одно из направлений моей работы, которая на сегодня не окончена. Не следует забывать, что увеличение антитромбоцитарной активности всегда сопряжено с повышением риска кровотечений и, следовательно, смерти. Какую цену мы должны заплатить за усиление антиагрегантного эффекта? На этот вопрос мы сможем ответить после того, как изучим новые препараты так же тщательно, как раньше изучали клопидогрель. В настоящее время клопидогрель (для многих врачей именно Плавикс[®]) остается препаратом выбора во многих ситуациях при лечении пациентов с ОКС, его применение – это современный и в то же время проверенный подход, позволяющий улучшить прогноз таких больных.

? Вы часто общаетесь с украинскими учеными-кардиологами в ходе зарубежных научных форумов. Сегодня была возможность общения с практическими врачами. Какой, на Ваш взгляд, уровень подготовки наших специалистов?

– Украинские ученые-кардиологи, безусловно, достойно продолжают традиции отечественной кардиологической школы. В Европейском обществе кардиологов украинская секция представлена блестящими специалистами, со стороны которых всегда ощущается большая активность, заинтересованность в том, чтобы продемонстрировать собственные результаты, а также ознакомиться с достижениями мировой кардиологии и донести получаемую информацию до практических врачей в стране. Совершенно очевидно, что для повышения уровня образования кардиологов в Украине проводится большая работа, я имел возможность убедиться в этом в ходе общения с врачами во время интернет-сессии и конференции. Как опытный лектор я могу утверждать, что уровень обсуждаемых проблем и качество вопросов украинской аудитории достаточно высокие. Я побывал в Институте сердца (г. Киев) – это клиника с возможностью проведения любых вмешательств на сердце, которая соответствует самым высоким мировым стандартам. Мои украинские коллеги – настоящие энтузиасты в стремлении сделать прорыв в области оказания высокоспециализированной помощи пациентам с ОКС в своей стране, и я искренне желаю им успеха. Убежден, что в Украине уже создана хорошая база для того, чтобы перевести систему оказания помощи кардиологическим пациентам на качественно новый уровень, и шансы достичь успеха сегодня высоки как никогда.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3v

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні
номери



Архів з 2003 року

Інтервенційна кардіологія на Вінниччині

Вінницька область – одна з тих, де за останні роки зроблені найбільш суттєві кроки до більш широкого застосування інтервенційних методів лікування гострого коронарного синдрому (ГКС). Про те, як вдалося цього добитися, як працюють сьогодні вінницькі інтервенційні кардіологи та які завдання вони ставлять перед собою у майбутньому, розказали нашому кореспондентові завідувач відділенням кардіології № 1 Вінницької міської клінічної лікарні № 1 Віктор Петрович Щербак та лікар рентгеноперативного блоку, кандидат медичних наук Ігор Віталійович Данильчук.

? Що сприяло зміні ситуації з лікуванням ГКС у Вінницькій області?



Віктор Петрович Щербак:

– Ситуація з лікуванням ГКС почала змінюватися з початком роботи рентгеноперативного блоку у 2008 році, що дало можливість проведення інтервенційних втручань, які в останні 3-4 роки стали масовими. Рентгеноперативний блок було відкрито на кошти міста за підтримки міського голови В.Б. Гройсмана, чималу частку яких становили фінансові внески підприємств та громадян. Одним з ініціаторів та провідником ідеї розвитку інтервенційної кардіології був завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Ю.М. Мостовой.

Вінницький реперфузійний центр створено на базі кардіологічного відділення, він розрахований на 75 ліжок, має власні реанімаційний та рентгеноперативний блоки, які розташовані на одному поверсі, що дає можливість проведення колективних консультацій та значно пришвидшує прийняття та виконання рішень. Окрім того, наявність єдиного центру з надання реперфузійної кардіологічної допомоги хворим на ГКС дає змогу швидко розгорнути програму інтервенційного втручання в межах міста, мінімізувавши втрати часу, пов'язані з помилковим транспортуванням пацієнта до іншого лікувального закладу.

? Як працює відділення інтервенційної допомоги?

– **В.Щ.:** У відділенні є плановий та ургентний режими роботи. Ургентний режим здійснюється цілодобово, без вихідних, у режимі чергування вдвома; забезпечується бригадами, до складу яких входять лікарі В.В. Распутін та О.Л. Сергійчук, лікар-анестезіолог І.П. Склярів, які в повній мірі володіють інтервенційними технологіями та здатні вирішувати найскладніші завдання. Особливої подяки заслуговують медичні сестри, на долю яких припадає велика частина роботи.

? З яким навантаженням працює сьогодні Вінницький реперфузійний центр?

– **В.Щ.:** У Вінницькій області (1,625 млн населення) протягом року мають місце близько 1600 випадків ІМ, із них у м. Вінниці (372 тис. населення) цей діагноз встановлюють 350-380 хворим. За минулий рік в ургентному порядку реваскуляризацію коронарних судин шляхом стентування проведено 173 пацієнтам (переважно жителям міста): 133 особам було встановлено діагноз гострого ІМ із підйомом сегмента ST, а 40 хворим – ГКС без підйому сегмента ST. Понад 100 пацієнтам зі стабільною стенокардією проведено планову реваскуляризацію. Таким чином, допомогу в реперфузійному центрі було надано 82 особам на 1 млн населення. У європейських країнах такий показник становить до 370 процедур при ІМ із підйомом

сегмента ST на 1 млн населення. Ці цифри свідчать, що нам є над чим працювати, особливо із врахуванням нових світових орієнтирів – 600 процедур при ІМ із підйомом сегмента ST на 1 млн населення. У порівнянні з аналогічними показниками 5-річної давності відбувся значний прогрес у розвитку сучасних методик лікування ГКС як в Україні, так і Вінницькій області.

? Чи всіх пацієнтів вдається доставити в межах терапевтичного вікна для надання невідкладної допомоги?



Ігор Віталійович Данильчук:

– У 35-40% випадків пацієнтів із ГКС доставляють у стаціонар через добу від початку захворювання, коли проведення реперфузійної терапії і реваскуляризації вже не призводить до покращення результатів лікування. Проблема доставки хворих у межах терапевтичного вікна (для пацієнтів з ІМ воно складає 6 год для тромболізу і 12 год – для інтервенційних втручань) існує в усіх країнах, у тому числі з найбільш розвинутою медициною. В Україні це пов'язано з поганою інформованістю пацієнтів, відсутністю мотивації до лікування, недостатньою організацією надання кардіологічної допомоги та іншими причинами.

у тому числі з найбільш розвинутою медициною. В Україні це пов'язано з поганою інформованістю пацієнтів, відсутністю мотивації до лікування, недостатньою організацією надання кардіологічної допомоги та іншими причинами.

? Наскільки проблема своєчасної доставки хворого пов'язана з матеріальним забезпеченням діагностичних досліджень та маніпуляцій?

– **І.Д.:** Діагностика ГКС та ІМ не потребує особливих матеріальних затрат та дорогої апаратури. Визначення класичної тріади: клініки, змін на електрокардіограмі (ЕКГ), показників відповідних ферментів (креатинфосфокінази МВ і тропоніну в крові) є достатнім для постановки діагнозу. Для прийняття рішення щодо транспортування пацієнта в реперфузійний центр достатньо наявності симптомів ІМ та змін на ЕКГ, а доставка хворого з ІМ у більшій мірі залежить від його вчасного звернення, кваліфікованих дій лікаря, транспортного забезпечення, організації роботи на місцях і бажання доставити пацієнта за призначенням. Відповідно до стандартів надання допомоги пацієнта із ГКС слід доставити в центр не пізніше 2 год із моменту першого контакту з медичним працівником.

? Як вирішується проблема несвоєчасного звернення та пізньої доставки пацієнтів до реперфузійного центру?

– **В.Щ.:** Для того щоб вплинути на показник пізніх звернень, необхідно проводити державні та регіональні інформаційно-просвітницькі кампанії. З огляду на те, що найбільший контакт з пацієнтом мають лікарі первинної ланки, минулого року в кожному центрі сімейної медицини м. Вінниці було проведено цикл спеціальних освітніх лекцій щодо сучасних стратегій лікування ГКС, на яких лікарів було ознайомлено з правилами максимально швидкого переорієнтування інфарктних пацієнтів на міський реперфузійний центр. Минулого року разом із кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб ми також провели у всій області низку тематичних курсів для кардіологів, анестезіологів та спеціалістів невідкладної допомоги районних лікарень. Лекції були присвячені логістиці надання допомоги при ГКС та базовим питанням щодо сучасних методів його лікування – стентування та тромболізу.

? Наскільки центр забезпечений стентами та іншими витратними матеріалами?

– **В.Щ.:** Забезпечення достатньою кількістю та асортиментом розхідних матеріалів для проведення інтервенційних втручань є вкрай важливим питанням. На нашу думку, саме ургентна допомога має надаватися хворим на безоплатній основі, що повинно бути забезпечено державою. На сьогоднішній день стенти й витратні матеріали частково закуповуються Міністерством охорони здоров'я України, частково міською владою. Ми вдячні за розуміння й сприяння в цьому питанні. Однак слід відзначити, що успішність інтервенційної допомоги при ГКС залежить не тільки від закупівлі дорогих витратних матеріалів, а й від правильної організації та швидкості надання медичної допомоги від моменту першого контакту хворого з медичним працівником аж до виписки зі стаціонару та повного повернення пацієнта до активного життя.

? Яке місце, на Ваш погляд, має займати тромболітична терапія в лікуванні хворих на ГКС у Вінницькій області?

– **І.Д.:** Треба враховувати, що сегмент застосування тромболітичних препаратів у невідкладній кардіології є досить обмеженим, що пов'язано з коротшим терапевтичним вікном у порівнянні зі стентуванням та наявністю низки

протипоказань: високий артеріальний тиск; недавні кровотечі в анамнезі; черепно-мозкові травми; інсульти. Натомість для використання інтервенційних методів лікування ГКС кількість протипоказань значно менша, а пул пацієнтів, відповідно, значно більший. Не менш важливим значенням інтервенційного лікування є більш надійне й повне відновлення кровопостачання міокарду після стентування, тоді як тромболітична терапія не вирішує проблему в цілому, оскільки тромболітик не усуває атеросклеротичної непрохідності артерії. Тому після тромболітичної терапії зберігається загроза рецидивів, а пацієнтам, які перенесли цей вид лікування, протягом 24 год показана коронарографія. Результати останніх рандомізованих досліджень, присвячених вивченню порівняння ефективності інтервенційного лікування ІМ проти комбінованого підходу (тромболітична терапія + стентування), показали не лише відсутність переваг комбінованого лікування, а й підвищений ризик геморагічних ускладнень при його виконанні, тому така тактика є не завжди виправданою.

У деяких країнах, наприклад у Чехії, Німеччині, на півночі Італії, тромболітиками майже не користуються. Мінімальне використання цієї групи препаратів у Польщі. Таким чином, у світі поступово відбувається перерозподіл ресурсів для вирішення проблем якісної діагностики та швидкої доставки пацієнтів з метою проведення стентування в спеціалізованих кардіологічних установах.

Що стосується нашої ситуації, до тромболітичної терапії слід вдаватися лише у віддалених районних центрах Вінницької області в якості передінтервенційного лікування та у разі неможливості швидко доставити пацієнта до обласного центру для інтервенційного втручання.

? Діапазон методик лікування інтервенційної кардіології досить широкий. Які з них застосовуються у Вінницькому реперфузійному центрі?

– **В.Щ.:** Виконуються всі маніпуляції, які використовуються в рамках інтервенційних втручань на коронарних судинах, у тому числі й найскладніші: стентування стовбуру лівої коронарної артерії, стентування хронічних оклюзій та стентування біфуркацій. Ми успішно працюємо у всіх трьох напрямках і маємо добрі показники діяльності, використовуючи технології, які мінімізують знаходження хворого в стаціонарі. З метою зменшення післяопераційних ускладнень (ризик кровотечі з місця доступу), пов'язаних із пункцією стегнової артерії в нашій клініці, 90% операцій проводиться через променевою артерію, особливо якщо реваскуляризація здійснюється в плановому порядку.

? Яким чином готують фахівців з інтервенційної кардіології?

– **І.Д.:** Спеціалісти нашого центру навчалися в різних установах, зокрема, в Інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України в професорів Юрія Миколайовича Соколова та Максима Юрійовича Соколова та в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України під керівництвом професора Юрія Володимировича Панічкина та за сприяння Сергія Володимировича Сала та Віктора Сергійовича Берестовенка. Завдяки використанню досвіду двох відомих наукових шкіл з'явилася можливість швидко сформувати власний стиль роботи. Ми вдячні співробітникам цих провідних установ за максимальне сприяння становленню нашого колективу. Слід зазначити, що на базі Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска створено навчальний курс із підготовки спеціалістів з інтервенційної кардіології. Це дало можливість перейти від підготовки окремих спеціалістів до системної масової підготовки лікарів інтервенційної кардіології. Важливим є проведення щорічного курсу з коронарної реваскуляризації на базі Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска, де зібрано та узагальнено світовий досвід та клінічний матеріал з усієї України за рік. До речі, серед чотирьох демонстраційних операцій, які було проведено в рамках останнього навчального курсу, одну було виконано за участі фахівця нашого відділення. Подібний курс з ендovasкулярної хірургії проводять щорічно на базі Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України під керівництвом професора С.М. Фуркало.

? Які перспективи у кардіологічній службі в регіоні?

– **В.Щ.:** На сьогоднішній день кардіологічна допомога надається на базі міської лікарні № 1. Зараз вирішується питання про будівництво у м. Вінниці кардіологічного центру, в якому будуть надаватися всі види кардіологічної допомоги.

? Чи необхідно місту розвивати велику кардіологію та кардіологічну електрофізіологію?

– **І.Д.:** Безумовно, так. Вінниця є університетським містом із великими медичними традиціями, і воно зобов'язане надавати весь спектр медичної допомоги кардіологічним пацієнтам та не обмежуватися лише інтервенційною кардіологією.

Підготував **Анатолій Якименко**



Антитромботическая терапия в кардиологии:

По материалам научной итоговой сессии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (5-6 марта, г. Киев) и IV научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Проведение антикоагулянтной терапии у больных с высоким риском тромбэмболических осложнений требует сегодня от врачей не только умения правильно назначить и выбрать препарат, но и оценить, а также минимизировать все имеющиеся риски. Особенно актуально это требование в отношении пациентов, нуждающихся в длительной терапии пероральными антикоагулянтами. Как правильно отобрать больных для такого лечения, сделать его максимально эффективным и одновременно уменьшить вероятность не только осложнений, связанных с основным заболеванием, но и с активной терапией – этим вопросам были посвящены доклады ведущих украинских специалистов в области кардиологии.



Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев в своем докладе сделал акцент на дополнениях, которые были внесены в последние годы в рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

ФП – заболевание, которое связано с высоким риском тромбэмболических событий, поэтому значительное внимание в рекомендациях ESC 2010 г. и в дополнениях, которые вносились в 2012-2013 гг., уделено антикоагулянтной терапии. О том что назначение пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП рассматривается сегодня как один из обязательных аспектов ведения таких больных, свидетельствует обновленная шкала риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc и измененный подход к оценке риска. Шкала CHADS₂ в 2010 г. была дополнена такими факторами риска, как возраст 65-74 года (1 балл), заболевания сосудов (1 балл), женский пол (1 балл). При этом возраст >75 лет оценивается как фактор высокого риска (2 балла). Факторы риска, которые были определены ранее (версия рекомендаций ESC 2006 г.), – застойная сердечная недостаточность/левожелудочковая дисфункция (фракция выброса ≤40%), артериальная гипертензия, возраст >75 лет, сахарный диабет, инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбэмболия в анамнезе – также остались в обновленной шкале. Поскольку все эти факторы весьма широко распространены в популяции пациентов с ФП, и, как показывает практика, большинство пациентов с ФП имеют 2 и более факторов риска, очевидно, что антикоагулянтная терапия показана практически всем, у кого диагностировано данное заболевание.



Шкала CHA₂DS₂-VASc (в отличие от предыдущей шкалы CHADS₂, с помощью которой выявляли пациентов «низкого», «среднего» и «высокого» риска) должна быть использована в первую очередь для отбора пациентов действительно низкого риска (т.е. не имеющих факторов риска, 0 баллов CHA₂DS₂-VASc), которым антитромботическая терапия не требуется.

Это подтвердили и результаты датского регистра (более 73 тыс. участников с ФП), согласно которым риск развития инсульта имеют даже пациенты без факторов риска, а у больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc частота этих осложнений составляет более 2% в год.

В рекомендациях также подчеркивается, что пероральные антикоагулянты показаны пациентам с ФП вне зависимости от выбора метода восстановления синусового ритма (фармакологический или электрический). Пероральные антикоагулянты должны быть назначены при обнаружении тромба в ушке левого предсердия (ЛП) (методом чреспищеводной (ЧП) ЭхоКГ) и при пароксизмах ФП, продолжающихся более 48 ч (или неизвестной продолжительности) в течение 3-4 нед до планируемой кардиоверсии и после нее. При необходимости проведения ранней кардиоверсии и отсутствии тромбов в ушке ЛП процедура осуществляется под контролем ЧП ЭхоКГ с предварительным назначением нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НФГ или НМГ).

После процедуры кардиоверсии пациенты должны быть переведены на прием перорального антикоагулянта. Так, например, первую дозу ривароксабана следует принять вместо следующей плановой инъекции препарата гепарина или в момент прекращения непрерывной внутривенной инфузии гепарина. Затем продолжать прием ривароксабана по одной таблетке 1 раз в сутки.



Сделать длительную антикоагулянтную терапию более удобной и безопасной можно путем применения новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), эффективность которых не зависит от уровня МНО. НОАК характеризуются быстрым наступлением антикоагулянтного эффекта, удобством применения (в особенности с режимом приема 1 раз в сутки), отсутствием необходимости титрования доз. Эти препараты обладают благоприятным профилем безопасности и не взаимодействуют с пищевыми продуктами.

Результаты исследований с применением НОАК у пациентов с ФП – ингибиторами Ха фактора ривароксабаном и аписксабаном и прямым ингибитором тромбина дабигатраном – стали основанием для внесения изменений в современные европейские и украинские рекомендации по лечению больных с ФП. Эти препараты продемонстрировали преимущества перед варфарином, снижая частоту развития ишемического инсульта и системных тромбэмболий, значительно уменьшая риск внутричерепных кровоизлияний, без увеличения общего риска кровотечений.

Ривароксабан в период лечения в исследовании ROCKET-AF оказался эффективнее варфарина, снижая относительный риск инсульта и системной эмболии на 21%. Эффективность ривароксабана во всей рандомизированной популяции была сопоставима с таковой варфарина. Кроме того, в группе ривароксабана отмечена более низкая по сравнению с группой варфарина частота достижения вторичных конечных точек: сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта, инсульта и системной эмболии) на 15%, геморрагического инсульта, нецеребральной эмболии. В целом в группе ривароксабана реже развивались кровотечения в жизненно важные органы (на 33%), фатальные кровотечения (на 50%) и внутричерепные кровоизлияния.

В подгруппе пациентов с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе (которая составила 55% от общего количества участников) частота случаев развития повторного инсульта или эмболии и внутричерепных кровоизлияний на фоне лечения ривароксабаном оказалась несколько меньшей по сравнению с терапией варфарином. Таким образом, ривароксабан эффективен для первичной и вторичной профилактики инсульта у больных с неклапанной ФП. Анализ, проведенный в подгруппах пациентов с ФП и сердечной недостаточностью (более 60% популяции исследования) и без нее, показал, что ривароксабан одинаково эффективен как при наличии, так и при отсутствии этого заболевания.

В исследовании ROCKET-AF были также проанализированы результаты лечения у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин). Оказалось, что у таких пациентов ривароксабан был эффективнее варфарина в профилактике инсультов и эмболий (относительное снижение риска составило 16%, хотя и не достигло статистической

значимости – доверительный интервал 0,57-1,23) и безопаснее в отношении развития геморрагических осложнений (риск смертельных кровотечений достоверно снижился на 61% по сравнению с варфарином).

Следует отметить, что почечная дисфункция – дополнительный фактор риска развития тромбэмболических осложнений, поэтому такие больные требуют особого внимания. Сегодня для этих пациентов предложена специальная шкала риска инсульта – R₂CHADS₂, в которой больным с клиренсом креатинина <60 мл/мин присваиваются дополнительные 2 балла к количеству баллов, определенному по шкале CHADS₂ (Piccini J.P. et al., 2013). Это уточнение врачам следует учитывать в клинической практике уже сегодня.

Исследования, проведенные с использованием НОАК, отличались по дизайну, что следует учитывать при выборе препарата для профилактики тромбэмболических осложнений при ФП. Так, в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном были включены преимущественно пациенты с высоким риском развития инсульта: 3 и более баллов по шкале CHADS₂ имели 86% участников. В исследовании RE-LYс дабигатраном пациентов высокого риска было значительно меньше: 30% больных набрали всего 1 балл по шкале CHADS₂.

Анализ результатов этих исследований позволил сделать выводы о том, какой из препаратов более предпочтителен в различных клинических ситуациях у пациентов с ФП.



Ривароксабан может быть препаратом выбора у больных с желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе, перенесших инсульт, с нарушенной почечной функцией, с диспептическими расстройствами, а также с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда или высоким риском развития инфаркта миокарда (Савельева И., 2013).

Ривароксабан в настоящее время успешно применяется в Украине, его эффекты продолжают изучать в ходе научных исследований. В наблюдениях, проведенных сотрудниками нашего отделения, показано, что у пациентов с ФП с тромбом в ушке ЛП или верхушке левого желудочка, а также со сладжем в ушке ЛП после 4-недельной терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут происходил лизис тромба в 60% случаев и исчезновение сладжа в 100% случаев. При этом не было отмечено развития побочных эффектов лечения, что подтверждает результаты рандомизированных клинических международных исследований, в которых была продемонстрирована не только высокая антикоагулянтная эффективность ривароксабана, но и его благоприятный профиль безопасности.



О современных подходах к лечению пациентов с постоянной формой ФП и мультифокальным атеросклерозом шла речь в докладе доцента кафедры госпитальной терапии № 2 ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины» Алексея Александровича Ханюкова:

– По данным регистра REAICH, мультифокальный атеросклероз,

т.е. поражение нескольких сосудистых бассейнов, встречается приблизительно у 25% больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 40% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и в 60% случаев при заболевании периферических артерий. Поражение нескольких сосудистых бассейнов ассоциируется с увеличением риска развития СС-осложнений, в том числе фатальных. В исследованиях

популяционные и индивидуальные подходы к лечению

последних лет было установлено, что наибольший риск СС-осложнений характерен для больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК), которому в клинической практике уделяется незаслуженно мало внимания. АПАНК выявляется у 2-3% населения европейских стран, и частота встречаемости этого состояния увеличивается с возрастом, значительно (в 3-6 раз) повышая СС-риск. Учитывая широкую распространенность АПАНК в популяциях пациентов с ИБС и ЦВЗ, на фоне которых нередко наблюдается ФП, можно с уверенностью говорить о том, что ФП и АПАНК – достаточно частое сочетание в клинической практике. В современной шкале риска инсульта CHA₂DS₂-VASc сосудистая патология, включающая в том числе АПАНК, ранжируется 1 баллом. Таким образом, высокий риск тромбоэмболических и атеротромботических осложнений у пациентов с ФП и проявлениями мультифокального атеросклероза требует проведения активной антитромботической терапии с обязательным использованием пероральных антикоагулянтов.



Хорошо изученным НОАК при ФП и различных сопутствующих состояниях является ривароксабан – именно исследование ROCKET-AF включало наибольшее количество таких пациентов, и его дизайн оказался максимально приближенным к реальной клинической практике. Кроме того, для больных с ФП и сопутствующим атеросклеротическим поражением сосудов любой локализации крайне важно, что применение ривароксабана, по данным метаанализа и последовательного анализа результатов рандомизированных исследований, ассоциировалось со снижением риска развития ИМ на 19%, СС-смерти – на 16% по сравнению с плацебо и другими препаратами сравнения (Chatterjee S.).

В то же время недавний метаанализ исследований с применением дабигатрана показал, что лечение этим препаратом может быть сопряжено с увеличением риска развития ИМ (на 48%, $p=0,005$) по сравнению с контролем (L. Sipahi et al., 2013).

Таким образом, ривароксабан может быть препаратом выбора у пациентов с высоким риском коронарных событий. Эта установка отражена в практических рекомендациях по применению НОАК у больных с неклапанной ФП, в которых указывается, что при сочетании ФП с коронарной болезнью сердца в случае назначения НОАК предпочтение следует отдавать ингибитору Ха фактора. В Украине из группы этих препаратов зарегистрирован ривароксабан (Ксарелто®).

Важным преимуществом ривароксабана является его однократный прием в течение суток для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, что вносит немалый вклад в повышение приверженности больных к лечению. В исследовании T. Everts, A. Diamantopoulos (2013), в котором анализировали данные из реальной практики в США и Германии, показано, что наибольшая приверженность к приему НОАК через 6 мес от начала терапии наблюдается при применении ривароксабана: терапию этим препаратом продолжали 82% участников против 45 и 67%, принимавших варфарин и дабигатран соответственно.

Антитромботическая терапия у пациентов с ФП и проявлениями мультифокального атеросклероза, кроме антикоагулянтов, обязательно должна включать антиагреганты. В исследовании ROCKET-AF часть больных до и после рандомизации продолжали лечение Аспирином в дозе ≤ 100 мг, что, с одной стороны, несомненно, внесло определенный вклад в снижение риска ишемических событий, с другой стороны – существенно повлияло на частоту геморрагических осложнений, наблюдавшихся в исследовании.

При рассмотрении вопросов антитромботической терапии следует помнить, что важным условием для обеспечения наибольшей эффективности Аспирина – полного ингибирования продукции тромбоксана и снижения частоты СС-событий – является его использование в адекватных дозах (наиболее весомые доказательства получены для дозы 100 мг в кишечнорастворимой оболочке), применение которых в клинических исследованиях было сопряжено с уменьшением риска СС-осложнений, в том числе ИМ и инсультов.

В крупных рандомизированных исследованиях, в которых доказана эффективность Аспирина в снижении риска развития СС-осложнений у кардиологических пациентов, использовали оригинальный препарат Аспирин Кардио, который характеризуется благоприятным профилем безопасности благодаря наличию кислотоустойчивой оболочки, ослабляющей раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка.

Безопасность Аспирина Кардио при длительном (до 2 лет) применении была продемонстрирована в том числе в сравнительных исследованиях с использованием незащищенных форм ацетилсалициловой кислоты. Показано, что такие побочные эффекты антитромботической терапии, как изжога и чувство дискомфорта в желудке, достоверно реже возникают при лечении Аспирином Кардио. Минимизация побочных эффектов антитромботической терапии у кардиологических пациентов – важный момент, учитывая необходимость приема нескольких препаратов для одновременного влияния на все факторы риска. Поэтому защищенная форма ацетилсалициловой кислоты – Аспирин Кардио – является препаратом выбора для длительной антитромботической терапии у пациентов высокого риска.



Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела интенсивной терапии и реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко посвятил свое выступление роли антикоагулянтной терапии в лечении острого коронарного синдрома (ОКС).

Разрушение атеросклеротической бляшки при ОКС влечет за собой активацию не только процесса агрегации тромбоцитов, но и системы свертывания крови – именно такое понимание механизмов образования тромба при ОКС способствовало в свое время изучению возможностей, связанных с применением антикоагулянтов. Введение парентеральных антикоагулянтов при ОКС уже стало стандартом лечения таких больных. Однако стремление к дальнейшему снижению рисков, связанных с активацией каскада тромбообразования, и получение данных о том, что длительность этого процесса не ограничивается первыми несколькими сутками, привели к тому, что сегодня ставится вопрос о необходимости обеспечения более длительной антикоагулянтной защиты у некоторых категорий пациентов с ОКС. В исследованиях, посвященных данной проблеме, показано, что активация коагуляционного каскада крови продолжается на 30-е сутки после развития ОКС, о чем свидетельствует высокий уровень растворимого фибрина (Платонова Т.Н., Пархоменко А.Н., 2001) – нового лабораторного показателя, разработанного в Институте биохимии НАН Украины и позволяющего в условиях экспресс-диагностики оценивать активацию системы свертывания крови. Активация системы свертывания крови обуславливает высокую частоту рецидивов ИМ в течение первого месяца после развития события, несмотря на получение в стационаре стандартной терапии, включающей антитромботические препараты и гепарины (Benjamin M. et al., 2007). Сегодня

известно также, что у больных с острым ИМ образование тромбина через 6 и 12 мес остается на таком же высоком уровне, как и в первый месяц после перенесенного события.

Еще в 50-е годы прошлого столетия было предложено применение антагонистов витамина К (преимущественно варфарина) после ИМ для подавления тромбогенного потенциала крови. И только в 1980-е годы были проведены первые рандомизированные исследования, показавшие перспективность длительного использования этих препаратов после коронарной катастрофы.

Данная тактика действительно была эффективной в профилактике ишемических событий – ИМ и инсульта, что и продемонстрировали данные метаанализа десяти клинических исследований с использованием варфарина у пациентов после ОКС. Однако такое лечение было сопряжено с резким увеличением частоты кровотечений, в том числе крупных, в связи с чем дополнительных преимуществ в снижении риска смерти в целом у больных с ОКС не было получено.

Новые надежды исследователей были связаны с появлением НОАК – блокаторов Ха фактора (апиксабан, ривароксабан) и прямых ингибиторов тромбина (дабигатран). Отсутствие у этих препаратов недостатков варфарина и их более высокая безопасность, продемонстрированная в исследованиях у пациентов с ФП, давали основания рассчитывать на получение необходимого эффекта при ОКС.

Однако ни апиксабан в исследовании APPRAISE-2, ни дабигатран в исследовании RE-DEEM не повлияли на риск смерти у пациентов с ОКС, что было обусловлено увеличением частоты кровотечений. Желаемые результаты были достигнуты только в исследовании ATLAS-TIMI-51.

В этом исследовании применение ривароксабана в дозе 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой и тиапиридином обеспечивало дополнительное снижение риска СС-смерти, инфаркта миокарда, инсульта, а также смерти от любых причин у больных с ОКС (более чем на 30%), которые получали современное лечение, включавшее в большом количестве случаев реваскуляризацию миокарда. В этом же исследовании была определена оптимальная доза ривароксабана – 2,5 мг 2 раза в сутки. Увеличение дозы препарата до 5 мг 2 раза в сутки не приводило к дальнейшему снижению риска основных событий, но увеличивало частоту кровотечений.

Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки оказалось не только эффективным в снижении ишемических событий, общей и кардиоваскулярной смерти, но и не приводило к увеличению частоты смертельных кровотечений и смертельных внутричерепных кровоизлияний. Позже было установлено, что лечение ривароксабаном у пациентов с ОКС и инвазивная тактика лечения приводят к снижению частоты тромбозов стентов (Mega J.L. et al., 2012).

Первый вопрос, который возникает у практических врачей: кому из пациентов с ОКС должен быть назначен ривароксабан?

Очевидно, при его решении следует в первую очередь ориентироваться на больных с наиболее неблагоприятным отдаленным прогнозом, к которым относятся пациенты с предшествующим ИМ, с ОКС без подъема сегмента ST, которым в реальной практике уделяют мало внимания, а сахарным диабетом, с поражением нескольких коронарных сосудов, с острой сердечной недостаточностью. Последнее слово, безусловно, остается за лечащим врачом, который должен взвесить все аргументы «за» и «против», используя в том числе современные подходы к оценке тромботического риска и риска кровотечений.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Хроническая сердечная недостаточность и коморбидность: уроки исследования SHIFT

SHIFT – первое клиническое исследование, изучавшее влияние изолированного снижения ЧСС ивабрадином на клинические исходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В этом исследовании 6505 пациентов с синусовым ритмом (ЧСС ≥ 70 уд/мин) рандомизировали в группы лечения ивабрадином (2,5-7,5 мг 2 раза в сутки) или плацебо в дополнение к стандартной терапии ХСН. Применение селективного If-ингибитора ивабрадина приводило к снижению ЧСС от исходного значения 80 уд/мин в среднем на 15 уд/мин. Это сопровождалось уменьшением частоты неблагоприятных исходов: статистически высокодостоверное ($p=0,0001$) снижение на 18% риска достижения комбинированной первичной конечной точки (ПКТ), включавшей СС смерть и госпитализации вследствие усугубления сердечной недостаточности (СН); уменьшение риска госпитализаций по поводу СН на 26% ($p<0,0001$), уменьшение случаев смерти от СН на 26%, $p<0,014$). Таким образом, результаты исследования SHIFT (Swedberg K, et al. Lancet. 2010; 376:875-885) подтверждают значимость снижения ЧСС путем приема ивабрадина с целью улучшения клинических исходов при ХСН и подтверждают важную роль ЧСС в патофизиологии СН.

В реальной клинической практике у значительной части пациентов с ХСН имеются различные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), нарушается функция почек. Кроме того, особыми категориями пациентов с ХСН являются пациенты с низким артериальным давлением (АД) и тяжелой систолической дисфункцией.

Оценке эффективности и безопасности ивабрадина в этих субпопуляциях больных были посвящены новые анализы исследования SHIFT.

Пациенты с ХСН и СД

Из 6505 участников исследования SHIFT диабетом страдали 1979 больных. По сравнению с пациентами без СД больные диабетом в целом были старше, имели более высокий индекс массы тела, более серьезную степень нарушения функции почек, более тяжелый NYHA класс СН. Также пациенты с СД в анамнезе чаще имели артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца. По исходной ЧСС эти подгруппы не различались, однако систолическое АД (САД) было в среднем на 3,5 мм рт. ст. выше у больных СД. Пациенты с СД несколько реже получали ингибиторы АПФ (77 vs 79%; $p=0,017$), но не отличались по частоте назначения β -блокаторов (90 vs 89%). СС смертность и госпитализации по поводу СН, наблюдались значительно чаще у больных СД (относительный риск (ОР) 1,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17-1,48; $p<0,001$).

На фоне лечения ивабрадином риск неблагоприятных исходов по ПКТ уменьшался одинаково у пациентов с СД (на 19%) и без СД (на 17%; p for interaction 0,86), как и частота госпитализаций по поводу СН (на 27 и 24% соответственно; p for interaction 0,78). Побочные эффекты, ставшие причиной отмены терапии, у больных СД наблюдались несколько чаще, чем у пациентов без СД (14,9 vs 13% соответственно; $p=0,042$), однако в целом безопасность ивабрадина была сопоставима с таковой плацебо.

При сочетании СД и ХСН прогноз хуже, чем при наличии только ХСН. Эффективность и безопасность ивабрадина одинакова у больных СД и у пациентов без СД [1].

Пациенты с ХСН и ХОЗЛ

730 пациентов исследования SHIFT имели сопутствующую ХОЗЛ. В целом они были старше и имели более высокую степень риска. β -Блокаторы получали 69% больных ХОЗЛ и 92% – без ХОЗЛ. У больных с сопутствующей ХОЗЛ была выше частота достижения ПКТ и, в частности, госпитализаций по поводу СН (ОР 1,22; $p=0,006$ и ОР 1,34; $p<0,001$ соответственно). На фоне лечения ивабрадином риск неблагоприятных исходов по ПКТ и госпитализаций по

поводу СН снижался одинаково у пациентов с ХОЗЛ (на 14 и 17%) и без ХОЗЛ (на 18 и 27%, p for interaction 0,82 и 0,53 соответственно). Сопоставимый эффект также был отмечен и в отношении СС смерти. Побочные эффекты чаще наблюдались у больных ХОЗЛ, однако их частота была одинаковой в подгруппах терапии.

Сочетание ХОЗЛ и ХСН ухудшает прогноз, при этом наличие ХОЗЛ является барьером к оптимизации терапии β -блокаторами. Ивабрадин одинаково эффективен и безопасен у больных ХСН с/без ХОЗЛ; ивабрадин может безопасно комбинироваться с β -блокаторами при сопутствующей ХОЗЛ [2].

Пациенты с ХСН и низким АД

Участников SHIFT разделили на тертили в зависимости от исходного уровня САД: низкое (<115 мм рт. ст.; $n=2010$), средний уровень (115-130 мм рт. ст.; $n=1968$) и высокое САД (>130 мм рт. ст.; $n=2427$).

По сравнению с больными с САД ≥ 115 мм рт. ст. пациенты с низким САД ≤ 115 мм рт. ст. в целом были моложе, реже имели ИБС, их ЧСС была более высокой; пациенты с низким САД были более высокого СС риска. По частоте назначения β -блокаторов тертили не различались, однако средние дозы препаратов у пациентов с низким САД были значительно ниже ($\geq 50\%$ целевой дозы β -блокатора получали 45% по сравнению с 63% пациентов с САД ≥ 130 мм рт. ст.; $p<0,001$). Ингибиторы АПФ пациентам с низким САД назначались реже (76 vs 81%; $p<0,001$). В группе плацебо частота ПКТ и двух ее компонентов в подгруппе больных с низким САД была выше, чем в подгруппе пациентов с высоким САД (ПКТ: ОР 1,54, $p<0,001$; СС смерть: ОР 1,90, $p<0,001$; госпитализации по поводу СН: ОР 1,60, $p<0,001$). Лечение ивабрадином приводило к одинаковому снижению риска неблагоприятных исходов (ПКТ, СС смерть, госпитализации по причине СН) как у пациентов с низким САД – в нижнем тертиле (на 16; 11 и 22%), так и у пациентов с САД 115-130 мм рт. ст. – в среднем тертиле (на 14; 4 и 26%) и у пациентов с САД >130 мм рт. ст. – в верхнем тертиле (на 23; 9 и 29%) (p for interaction 0,68; 0,91 и 0,79 соответственно при сравнении тертилей) (рис. 1). По общей частоте побочных эффектов эти подгруппы пациентов не различались.



Рис. 1. Анализ подгрупп пациентов с низким САД (по данным и результатам исследования SHIFT)

Клинический профиль и прогноз пациентов с ХСН зависят от исходного АД. Преимущества и переносимость ивабрадина одинаковы у больных ХСН вне зависимости от исходного АД [3].

Пациенты с ХСН и почечной дисфункцией

При анализе базы данных SHIFT нарушение функции почек, определенное как повышение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл и $\geq 25\%$ от исходного, обнаружено у 1029 (17%) пациентов и было непосредственно связано с исходной ЧСС (с увеличением ЧСС на каждые 5 уд/мин риск нарушения функции почек повышался на 5%; $p=0,003$). Нарушение функции почек ассоциировалось с повышенной частотой неблагоприятных исходов: ПКТ (ОР 1,38; $p<0,001$) и общей смертности (ОР 1,42; $p<0,001$). Лечение ивабрадином

приводило к снижению частоты ПКТ как у больных с нарушением функции почек (ОР 0,82; $p=0,023$), так и у пациентов с исходно нормальной функцией почек (ОР 0,81; $p<0,001$) при сопоставимой переносимости. Различия в динамике функции почек на протяжении исследования в группах ивабрадина и плацебо отсутствовали (рис. 2).

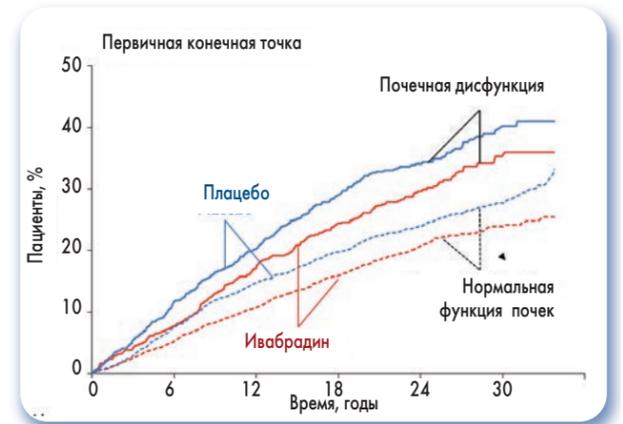


Рис. 2. Анализ подгруппы пациентов с почечной дисфункцией (по данным и результатам исследования SHIFT)

У пациентов с систолической ХСН величина ЧСС прямо и независимо ассоциируется с риском нарушения функции почек. При этом снижение ЧСС под влиянием ивабрадина имеет нейтральный эффект на функцию почек при 2-летнем наблюдении. Благоприятные кардиоваскулярные эффекты и безопасность ивабрадина одинаковы у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек [4].

Пациенты с тяжелой ХСН

В популяции SHIFT было 712 пациентов с тяжелой ХСН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 20\%$ и/или IV класс ХСН по NYHA); остальные 5973 пациента имели менее тяжелую ХСН (ФВ ЛЖ >20 и/или II-III класс NYHA). В группе плацебо частота достижения ПКТ у пациентов с тяжелой ХСН была выше (42%), чем у больных с менее тяжелой ХСН (27%; $p<0,001$). Лечение пациентов с тяжелой ХСН ивабрадином ассоциировалось со снижением относительного риска ПКТ (на 16%), общей смертности (на 22%), кардиоваскулярной смерти (на 22%), смерти от СН (на 37%) и госпитализаций по поводу СН (на 17%) (все p for interaction: нд), что было схоже с аналогичными показателями в группе пациентов с менее тяжелой ХСН. У 38% ($n=129$) пациентов с тяжелой ХСН, получавших ивабрадин, отмечено улучшение класса NYHA, по сравнению с 29% ($n=104$) больных, которые принимали плацебо ($p=0,009$). У 272 пациентов с тяжелой ХСН и исходной ЧСС ≥ 75 уд/мин ивабрадин снижал частоту ПКТ на 25% ($p=0,045$), частоту госпитализаций по поводу СН на 30% ($p=0,042$) и риск СС смерти на 32% ($p=0,034$). Профиль безопасности ивабрадина у пациентов с тяжелой ХСН был таким же, как и у больных с менее тяжелой ХСН.

Снижение ЧСС с помощью ивабрадина может безопасно использоваться при тяжелой ХСН и улучшать клинические исходы независимо от тяжести заболевания [5].

Литература

1. Komajda M. et al. SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and diabetes: efficacy and safety of ivabradine. A SHIFT study analysis. ESC Congress on Heart Failure 2014. Abstract P227.
2. Tavazzi L. et al. SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol. 2013. Dec 10; 170 (2): 182-188.
3. Komajda M. et al. SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and low blood pressure in the SHIFT trial. Eur Heart J. 2013; 34: 610.
4. Voors A.A. et al. SHIFT Investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail. 2014 Feb 7 [Epub ahead of print].
5. Borer J.S. et al. SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol. 2014; 113 (3): 497-503.

Подготовил Алексей Терещенко

Кораксан®

Ивабрадин

10-15 мг в сутки в 2 приема

Снижает риск сердечно – сосудистой смерти и госпитализаций по СН^{1,2}

Показан пациентам с ХСН, синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин



КОРАКСАН® (Р/п № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду 28.03.14. Наказ МОЗ України №226). Код АТС С01Е В 17. Склад і лікарська форма*. **Кораксан 5 мг:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадіна. **Кораксан 7,5 мг:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадіна. Як допоміжну речовину містять лактозу. **Показання. Лікування ІХС.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії у пацієнтів з ІХС та нормальним синусовим ритмом. Кораксан показаний: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання чи обмеження до застосування β -адреноблокаторів (ББ); у комбінації з ББ у пацієнтів, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози ББ. **Лікування ХСН.** Зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) подій (СС смерті або госпіталізації з приводу погіршення ХСН) у дорослих пацієнтів із симптомною ХСН, синусовим ритмом та ЧСС ≥ 70 уд/хв.

** Спосіб застосування та дози. Призначають дорослим. Початкова доза для лікування пацієнтів з ІХС та пацієнтів з ХСН – 5 мг івабрадіну перорально двічі на день під час сніданку та вечері. Залежно від відповіді на лікування, дозу івабрадіну можна збільшити до 7,5 мг двічі на день через 3-4 тижні лікування при ІХС; при ХСН – через 2 тижні.*

При ХСН у разі гарної переносимості ЧСС 50-60 уд/хв дозу 5 мг івабрадіну двічі на день залишають незмінною. Якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд/хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, обумовлені брадикардією, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 7,5 мг або 5 мг двічі на день, необхідно поступово зменшити дозу до наступної меншої. Якщо ЧСС постійно > 60 уд/хв у спокої, пацієнтам, які застосовують івабрадин у дозі 2,5 мг або 5 мг двічі на день, необхідно поступово підвищити дозу до наступної більшої. Якщо під час лікування ЧСС залишається < 50 уд/хв або якщо симптоми брадикардії тривають, застосування препарату необхідно припинити. **Протипоказання.** Підвищена

чутливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату. ЧСС у спокої < 60 уд/хв до початку лікування. Кардіогенний шок. Гострий інфаркт міокарда. Тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск $< 90/50$ мм рт. ст.). Тяжка печінкова недостатність. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада. Нестабільна або гостра серцева недостатність. Наявність у пацієнта штучного водія ритму (ЧСС контролюється виключно за допомогою штучного водія ритму). Нестабільна стенокардія. AV-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: противірусні препарати похідні азолу (кетоназол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), протівірусні препарати (нелфінавір, ритонавір) та нефазодон. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадіну. **Побічні реакції*.** **Найчастіші:** фотопсії (фосфени). **Часті:** головний біль, розмите бачення, нудота, брадикардія, AV-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольована артеріальна гіпертензія. **Нечасті:** Еозинофілія, гіперурікемія, синкопе, вертиго, підсилене серцебиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. **Рідкі:** еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. **Дуже рідкі:** фібриляція передсердь, AV-блокада II ступеня, AV-блокада III ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Властивості*.** Ивабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Ивабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування f-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполаризацію синусового вузла та таким чином зменшує ЧСС. Ивабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Представництво Ле Лаборатуар Серв'є в Україні: Київ, вул. Воровського, 24, тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40. www.servier.com

* За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-885.
2. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):11-22.



Е.И. Митченко, д.м.н., профессор, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев; Т.В. Колесник, Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины; М.Н. Мамедов, А.Д. Деев, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ, г. Москва

Актуальные аспекты сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины

В соответствии с информацией Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По последним оценкам, в 2008 г. от ССЗ умерло 17,3 млн человек, из этого числа 7,3 млн – от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 млн – в результате инсульта. Данная проблема в большей степени затрагивает страны с низким и средним уровнем дохода, и по прогнозам к 2030 г. смертность от ССЗ достигнет 23,3 млн человек за год [9].

Особенностью Европейского региона является тот факт, что наряду со снижением за последние годы общей смертности, которая в 2010 г. достигла стандартизованного по возрасту коэффициента смертности 813 на 100 тыс. населения, все еще сохраняются существенные различия между разными группами стран. Так, если по возрастной структуре в 15 странах, вступивших в Европейский союз до 2004 г., характеризуется увеличением смертности в старших возрастных группах в два раза, то в 12 государствах, вступивших в ЕС после мая 2004 г., и в странах СНГ она увеличивается уже более чем в три раза (ВОЗ). В среднем около 50% всех смертей в Европе происходит также по причине ССЗ, причем из всех смертей в возрастных группах до 75 лет – 42% связаны с ССЗ у женщин и 38% – у мужчин [5].

Некоторое снижение стандартизованной по возрасту смертности от ССЗ наблюдалось в период с 1970-х и 1990-х годов, причем наиболее выраженное – в развитых богатых странах, иллюстрируя возможный потенциал профилактических мероприятий для предотвращения преждевременной смерти и для увеличения продолжительности здоровой жизни. Так, достаточно демонстративными оказались результаты международного исследования MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease), в котором осуществлен мониторинг тенденций и детерминант ССЗ под эгидой ВОЗ в 21 стране мира на всех четырех континентах за период 1976-1996 гг. Анализу были подвергнуты следующие факторы: курение, содержание холестерина (ХС) в крови, уровень систолического артериального давления (САД) и индекс массы тела (ИМТ). Была отмечена следующая динамика: уменьшение распространенности курения среди мужчин наряду с ее увеличением у женщин; некоторая тенденция к снижению ХС, что, тем не менее, значимо повлияло на сердечно-сосудистый риск; тенденция к снижению АД наряду с увеличением ИМТ у половины лиц женского пола и у двух третей мужчин.

Также в рамках проекта ВОЗ MONICA с середины 1980-х по середину 1990-х годов проводилось наблюдение за частотой ИБС, факторами риска и лечением коронарных больных среди отобранных контингентов населения с целью получения точной картины уровней и тенденций, связанных с ССЗ. Наиболее значимое снижение частоты ИБС среди мужчин произошло в трех популяциях на севере Европы: в Северной Карелии и г. Куопио в Финляндии, а также в Северной Швеции. В то же время повышение частоты ИБС наблюдалось как среди мужского, так и женского населения в странах Восточной Европы.

Важность и действенность мультифакторного подхода к решению данной задачи весьма наглядно демонстрирует пример проекта «Северная Карелия» в Финляндии. Так, в период с 1972 по 2007 г. общее содержание ХС у мужчин Северной Карелии сократилось с 6,9 до 5,4 ммоль/л (т.е. на 1,5 ммоль/л), диастолическое артериальное давление (ДАД) снизилось с 92,6 до 83,9 мм рт. ст. (т.е. на 8,7 мм рт. ст.), а распространенность курения сократилась с 51 до 30% (т.е. на 21%). И как результат, на основе сокращения ДАД, уровня ХС

и частоты курения общий риск снизился на 60%. В то же время наблюдаемая смертность от коронарной болезни сердца снизилась на той же территории на 80%.

В 2012 г. Европейским обществом атеросклероза в очередной раз подчеркнута значимость модификации факторов риска по результатам метаанализа 18 исследований с участием более 250 тыс. мужчин и женщин в возрасте от 55 лет и старше [7]. Обнаружено, что у лиц с оптимальным профилем факторов риска (некурящих, не страдающих сахарным диабетом (СД), имеющих оптимальный уровень ХС и АД) регистрируется уменьшение риска основных сердечно-сосудистых событий более чем в 3 раза, смерти от ССЗ более чем в 6 раз, а риска развития ИБС – более чем в 10 раз. Данной степени влияния на сердечно-сосудистый риск не обладает ни одна из самых совершенных медицинских технологий, включая интервенционные и хирургические методы лечения.

В Украине, согласно последним данным официальной статистики, от ССЗ в 2011 г. умерло более 440 тыс. человек, что составляет 66,3% от всех причин смерти. И этот показатель продолжает оставаться одним из самых высоких в структуре смертности в Европе [4]. Наряду с имеющимися сведениями по распространенности в Украине пяти традиционных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, дислипидемия и недостаточная физическая активность, отсутствует анализ новых предикторов развития ССЗ, значимость которых подчеркивается директивными документами Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS). В первую очередь речь идет о нарушениях углеводного обмена и особенно распространенности СД 2 типа, признанного эквивалентом ИБС; висцерального типа распределения жировой ткани, а не только избыточной массы тела; гиперурикемии; уровня С-реактивного белка; патологии щитовидной железы, особенно актуальной после аварии на ЧАЭС, и целого ряда других факторов.

Для решения этой задачи в 2009 г. совместными усилиями ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), «Днепропетровской медицинской академии» МЗ Украины и «Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины» МЗ РФ (г. Москва) был представлен совместный проект украинско-российского исследования 20 факторов риска в городской популяции г. Днепропетровска на базе пяти поликлинических учреждений города. Следует отметить, что аналогичное по протоколу исследование было инициировано в 2007 г. в России как мультицентровое в пяти регионах страны. В настоящее время законченным фрагментом является исследование 20 факторов риска в городской популяции г. Чебоксары (Чувашская Республика Российской Федерации).

Протокол исследования включал определение и оценку следующих параметров у 1000 респондентов (468 мужчин и 532 женщины), проживающих в пяти районах г. Днепропетровска в возрасте 30-69 лет:

1. антропометрические данные (рост, вес, ИМТ);
2. определение абдоминального ожирения (окружности талии, окружности бедра, их соотношения);

3. уровень САД и ДАД на 1-й и 2-й минуте исследования, анамнез АГ и ее лечение;

4. липидный спектр крови (общий ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды, коэффициент атерогенности);

5. статус курильщика;
6. гликемический статус (уровень глюкозы натощак, уровень инсулина натощак, инсулинорезистентность (ИР) по индексу НОМА, анамнез СД);

7. прием алкоголя;
8. социальный статус (образование, семейное положение);

9. отягощенная наследственность (АГ, ожирение, СД, ИБС (в том числе стенокардия), инсульт, инфаркт у ближайших родственников);

10. наличие ИБС (опросник Роуза, ЭКГ по миннесотскому коду, включая данные о гипертрофии левого желудочка, перенесенном инфаркте миокарда);

11. наличие нарушений ритма сердца и проводимости (экстрасистолия, мерцательная аритмия);

12. наличие сердечной недостаточности;

13. уровень физической активности;

14. характер питания;

15. уровень тревоги, депрессии и стресса;

16. уровень С-реактивного белка;

17. уровень мочевой кислоты и анамнез мочекаменной болезни;

18. наличие коморбидности по патологии щитовидной железы, печени, почек;

19. наличие менопаузы у женщин;

20. наличие поражения периферических сосудов (атеросклероз сонных артерий, атеросклероз сосудов нижних конечностей и/или наличие варикозной болезни нижних конечностей).

Следует отметить высокий (72%) отклик респондентов, принявших участие в этой разработке, т.е. согласие на обследование дали 1000 жителей г. Днепропетровска из 1388 первоначально вовлеченных в обследование. Анализ полученных данных проведен в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины МЗ РФ (г. Москва) в соответствии со стандартами медицинской статистики двумя методами стандартизации:

- прямым по возрасту в соответствии с WHO MONICA Project. MONICA Manual (1998-1999) [11];

- и регрессионным – в обобщенной линейной модели (процедура SAS PROCGLM) [8].

В соответствии с полученными сведениями существует возможность проанализировать ряд эпидемиологических характеристик.

Артериальная гипертензия. Для анализа распространенности АГ учитывались данные о выявлении повышения САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при двукратном измерении АД на 1-й и 2-й минуте исследования, учитывался также существующий анамнез гипертензии, в том числе сведения о приеме антигипертензивных препаратов. На момент обследования АГ обнаружена у 457 респондентов (45,7%), в том числе у 16 участников (1,6%) – выявлена впервые. По гендерному распределению наличие



Е.И. Митченко



Т.В. Колесник



М.Н. Мамедов



АГ установлено у 37,6% мужчин и у 52,8% женщин. Отмечено прогрессивное увеличение распространенности в возрастом аспекте. Так, у респондентов в возрастной группе 30-39 лет АГ выявлена в 31,5% случаев (у 29,5% мужчин и 34,0% женщин), в возрасте 40-49 лет – в 29,8% случаев (28,5% мужчин и 31,5% женщин) с последующим почти двукратным увеличением в возрасте 50-59 лет – в 55,6% случаев (43,6% мужчин и 64,8% женщин), и в возрасте 60-69 лет распространенность АГ достигла 68,6% (66,0% у мужчин и 69,7% женщин). Отличительной особенностью полученных сведений служит не только увеличение общего процента распространенности АГ в популяции в целом (45,7% против 29,3%) и в соответствующих возрастных группах по сравнению с эпидемиологическими данными, полученными ранее, но и существенное преобладание АГ в женских группах во всех возрастных категориях, прежде не обнаруживаемое [1, 2].

Дислипидемия. Принимая во внимание необходимость полноценной характеристики липидного спектра у обследованных респондентов, а также тот факт, что наиболее прогностически значимый уровень ХС ЛПНП определяется в Украине расчетным методом по формуле Friedewald, были проанализированы уровни общего ХС $> 5,0$ ммоль/л в соответствии с рекомендациями ESC (2007), Украинского общества кардиологов (2011) [3] и Международного общества по атеросклерозу, IAS (2013) [6]. Установлено, что распространенность гиперхолестеринемии в городской популяции составляет в среднем 69,4% (62,3% у мужчин и 71,8% у женщин), при этом зарегистрировано ее увеличение с возрастом. В частности, для мужчин увеличение распространенности гиперхолестеринемии отмечено с 56,8% в возрастной группе 30-39 лет до 69,8% в возрасте 50-59 лет. В возрастной группе 60-69 лет у мужчин зарегистрировано некоторое снижение распространенности гиперхолестеринемии до 54,3%. Хотелось бы верить, что это не произошло за счет исключения из анализа ряда возможных респондентов, вследствие повышения

смертности от ИБС у мужчин с гиперхолестеринемией в возрастном диапазоне 50-70 лет, хотя и исключить данную связь не представляется возможным. У женщин наблюдается стабильное увеличение распространенности гиперхолестеринемии с 45,2% в возрастной группе 30-39 лет до 86,0% в группе 60-69 лет.

Распространенность низкого уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин) оказалась не слишком характерной чертой для обследованной популяции. Всего лишь 18,3% респондентов (10,4% мужчин и 24,6% женщин) в среднем имели фактор риска ССЗ в виде снижения ХС ЛПВП, причем как для мужчин, так и для женщин наблюдалось некоторое увеличение данного фактора с возрастом: с 10,7 до 11,9% для мужчин и с 22,0 до 24,0% – для женщин.

Гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л) выявлена в среднем у трети обследованных респондентов или в 31,7% случаев (35,6% мужчин и 26,2% женщин). Как для мужчин, так и для женщин отмечено увеличение гипертриглицеридемии с возрастом: с 29,0 до 33,8% у мужчин и более стремительное – с 13,0 до 39,7% у женщин.

В то же время выявленная распространенность в обследованной популяции высокого уровня наиболее прогностически значимого ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л) была достаточно высока и составляла в среднем 68,1% (68,1% для мужчин и 66,0% для женщин), во многом повторяя тенденции гиперхолестеринемии, что безусловно связано с расчетным методом определения. В возрастном аспекте отмечается увеличение распространенности данного фактора риска с 65,9% в возрастной группе 30-39 лет до 71,9% в возрастной группе 50-59 лет для мужчин, с некоторым снижением в возрасте 60-69 лет до 64,8%. У женщин, напротив, отмечалось неуклонное увеличение распространенности этого фактора риска с 43,6 до 75,8% в старших возрастных группах.

Курение. Распространенность курения в обследованной популяции составила в среднем 24,2% (36,8% мужчин и 13,1% женщин). При этом с возрастом отмечалось уменьшение данного фактора риска с 47,3% в возрастной группе 30-39 лет до 18,1% в возрастной группе 60-69 лет для мужчин и с 20,5 до 5,03% – для женщин. Для исследователей большой неожиданностью было обнаружение столь высокой (5,03%) распространенности курения в старшей возрастной группе женщин (60-69 лет!), что, безусловно, сопряжено с высочайшим риском ССЗ для этого контингента.

Избыточная масса тела и ожирение. Согласно полученным данным нормальной массой тела с ИМТ <25 кг/м² (либо 18,5-24,9 кг/м²) в обследованной популяции обладали только 29,3% населения, в то время как суммарная доля избыточной массы тела и ожирения составила 70,1% (69,6% мужчин и 71,0% женщин). Причем в популяции согласно определению ИМТ превалировала собственно избыточная масса тела (25-29,9 кг/м²), выявленная у 42,3% мужчин и 36,4% женщин, в то время как ожирение I, II и III степени отмечалось соответственно у 20,0, 6,3 и 1,0% мужчин и 23,4, 8,7 и 1,4% женщин.

В то же время в проводимых ранее в Украине эпидемиологических исследованиях отсутствуют сведения о распространенности абдоминального типа ожирения, определяемого по величине окружности талии (ОТ). Данный фактор риска входит в кластер факторов под названием «метаболический синдром» и получил свою математическую интерпретацию с АТР-III, 2001 (10) как величину ОТ >102 см для мужчин и >88 см для женщин. В то же время в рекомендациях Международной диабетической федерации (IDF), 2005; Консенсусе по метаболическому синдрому, 2009 и Рекомендациям по профилактике ССЗ ESC, 2012 (5) представлены более жесткие критерии абдоминального ожирения, такие как величина ОТ >94 см для мужчин и >80 см для женщин. Был проведен

анализ с использованием как первого, так и второго значения данного критерия. Суммарно по более щадящему критерию АТР-III (2001) абдоминальное ожирение выявлено у 46,8% респондентов (37,0% мужчин и 56,6% женщин), в то время как по более жесткому критерию абдоминального ожирения, которое поддерживается ESC (2012), таковое выявлено у 72,8% респондентов (62,3% мужчин и 77,3% женщин), что является чрезвычайно высоким показателем распространенности сердечно-сосудистого и кардиометаболического риска развития не только ССЗ, но и манифестации СД и множества метаболических расстройств.

СД 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), ИР. Данные по распространенности СД, НТГ и ИР до настоящего времени не были еще представлены в статистических отчетах Украины. Принимая во внимание тот факт, что СД признан всей мировой кардиологией эквивалентом ИБС, т.е. эта когорта пациентов относится к группе очень высокого кардиоваскулярного риска, были проанализированы уровни глюкозы и уровень инсулина натощак, а также индекс НОМА для обнаружения ИР у всех респондентов.

По полученным результатам, распространенность всех случаев СД, включая и впервые выявленный диабет, составила 8% всей популяции, приблизительно в одинаковом соотношении как среди мужчин (7,9%), так и среди женщин (8,1%). В то же время получены интересные сведения о распространенности НТГ и ИР. Так, НТГ, выявленная почти у трети всех респондентов обоих полов (28,0%), определялась с явным преобладанием в мужской когорте (38,9 против 19,1% у женщин). Данное соотношение наблюдалось во всех возрастных группах. Так, в группе 30-39 лет НТГ обнаружена у 40,1% мужчин и только у 14,6% женщин. С увеличением возраста распространенность НТГ у мужчин практически оставалась постоянной, в то время как у женщин она возрастала до 21,4% в группе 60-69 лет на фоне снижения эстрогенного фона, обладающего мощным противодиабетическим действием. В то же время распространенность гиперинсулинемии (>11 мкЕд/кг) и ИР, определенной по индексу НОМА >2,77, оказалась представленной более чем у трети респондентов (41,2%) с преимущественным обнаружением у женщин (44,8%) по сравнению с мужчинами (37,8%), при этом данное преобладание сохранялось во всех возрастных группах. Гиперинсулинемия, наблюдавшаяся в возрастной группе 30-39 лет у 31,9% мужчин и у 46,8% женщин, достигала величин 46,7% распространенности у мужчин и 54,8% у женщин в возрасте 60-69 лет. Данный факт наряду с высокой распространенностью абдоминального типа ожирения в городской популяции Украины (46,8% по «мягким» критериям АТР-III (2001) и 72,8% по критериям ESC (2012)) свидетельствует о том, что проблема синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома, равно как и всех сопряженных с ним кардиометаболических расстройств, крайне актуальна для Украины и еще не достаточно оценена кардиологами.

Тиреопатии. Дисфункция щитовидной железы занимает первое место в структуре эндокринопатий в Украине. Дополнительный скрининг гормонального фона респондентов не проводился, анализировались лишь сведения о ранее диагностированной тиреоидной патологии. В среднем в популяции тиреопатии у респондентов были отмечены в 8,9% случаев (2,4% мужчин и 14,5% женщин). Данную патологию следует учитывать в клинических и эпидемиологических разработках, во-первых, вследствие тесной связи гипотиреоза с атерогенной дислипидемией, а во-вторых, из-за достоверного увеличения тиреоидных расстройств после аварии на ЧАЭС.

Гиперурикемия. Повышенное содержание мочевой кислоты в крови наблюдается

вследствие потребления продуктов питания, богатых содержанием пурина либо же устойчивых погрешностей в диете, связанных с приемом высококалорийной и жирной пищи. Повышение уровня мочевой кислоты увеличивает предрасположенность к подагре и (при очень высоком уровне) почечной недостаточности, а также наблюдается при синдроме инсулинорезистентности. Максимальная величина для нормального уровня составляет 360 мкмоль/литр для женщин и 400 мкмоль/литр для мужчин. В обследованной популяции гиперурикемия наблюдалась в среднем в 17,3% случаев с двукратным преобладанием в мужской популяции (23,0%) по сравнению с женской (11,5%).

В одной публикации сложно проанализировать распространенность всех исследованных 20 факторов риска, однако, коснувшись как ряда традиционных, так и выявленных новых предикторов ССЗ, можно попытаться охарактеризовать профиль основных факторов сердечно-сосудистого риска городского населения Украины.

Проанализированные в этой публикации факторы риска можно объединить в три основные группы по степени распространенности среди взрослого населения. Первую, наиболее широкую группу факторов риска, представленную в популяции около 70% случаев, составили в порядке убывания абдоминальное ожирение по критериям ESC (2012), избыточная масса тела и ожирение по критерию ИМТ, гиперхолестеринемия и повышение ХС ЛПНП. Вторая по распространенности группа факторов (около 40-45% популяции) включает абдоминальное ожирение, выявленное по критериям АТР-III (2001), АГ, гиперинсулинемию и ИР по индексу НОМА. Третью группу ССЗ факторов риска (от 30% и ниже в популяции) в порядке убывания составили гипертриглицеридемия, нарушенная толерантность к глюкозе, курение, снижение ХС ЛПВП, гиперурикемия и СД.

На завершающем этапе исследования в соответствии с рекомендациями ESC (2012) определялась распространенность очень высокого сердечно-сосудистого риска в городской популяции Украины с использованием всех трех вариантов шкалы SCORE, представленных в онлайн-режиме на странице ESC, а также шкалы для стран высокого риска, к которым относится Украина (<https://escoll.escardio.org/heartscore/calc.spx?model=europhigh>).

Первоначально, суммировав количество респондентов, страдающих ИБС (используя только объективные критерии – ЭКГ, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризацию в анамнезе), а также количество респондентов с дополнительно выявленным СД 2 типа без анамнеза ИБС, которые, в соответствии с рекомендациями ESC, являются эквивалентами ИБС, была получена группа из 224 респондентов с уже установленным очень высоким риском.

Следующим этапом, используя первую шкалу SCORE1, для которой необходимо учитывать дату рождения, пол респондента, уровень САД, уровень ХС и статус курящего, дополнительно было выявлено еще 26 респондентов. Следовательно, применяя дополнительно шкалу SCORE1, удалось выявить в популяции 224+26=250 респондентов очень высокого риска.

При использовании второй шкалы SCORE2 для определения риска, согласно которой помимо всего вышеперечисленного необходимо учитывать уровень ХС ЛПВП, было получено некоторое уменьшение по сравнению со SCORE1 группы высокого риска, выявленной помимо ИБС и СД, а именно, снижение ХС ЛПВП отмечалось только у 9 респондентов. Как уже упоминалось, данный фактор риска не является ведущим в украинской городской популяции. Следовательно, применяя шкалу SCORE2, удалось определить группу очень высокого риска только у 224+9=233 респондентов.

С помощью третьей шкалы SCORE3, для определения риска в которой помимо даты рождения, пола респондента использовались также параметры роста и веса для определения ИМТ, а также статус курящего, удалось помимо респондентов с ИБС и СД выявить дополнительно 67 респондентов. То есть суммарно, с применением шкалы SCORE3 выявили очень высокий риск у 224+67=291 респондента.

Предприняв попытку максимального определения когорты очень высокого риска, проанализировали возможность определения данного параметра, привлекая одновременно все шкалы, т.е. используя любую возможность определения когорты, с угрозой возникновения фатальных ССЗ или SCORE_{max}, что составило 71 респондент. Следовательно, при использовании любой возможности определения SCORE более 10%, что соответствует очень высокому риску, выявили его суммарно у 224+71=295 респондентов. **То есть при максимальном учете всех возможных предикторов среди взрослого городского населения Украины 30-69 лет установлена распространенность когорты очень высокого риска развития фатальных осложнений в количестве около 30% всей популяции**, что, возможно, и находит свое отражение в государственной статистике МЗ Украины о заболеваемости и смертности.

Результаты проведенного исследования позволяют прийти к заключению, что существует достаточно серьезная эпидемиологическая ситуация с распространенностью сердечно-сосудистых факторов риска в городской популяции Украины, позволяющая отнести около 30% населения в возрасте 30-69 лет к категории очень высокого риска. Эти сведения должны послужить стимулом для проведения широкомасштабных многоцентровых эпидемиологических исследований при поддержке государственных организаций по примеру западных государств, с полноценной оценкой всей популяционной ситуации и вовлечением в исследование населения в возрасте от 18 до 70 лет, проживающего как в индустриальных регионах, так и в городах, лишенных больших промышленных предприятий, для объективной оценки ситуации и проведения соответствующих профилактических мероприятий.

Литература

1. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 15-18.
2. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю. та співав. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів. – Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 4-9.
3. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. http://strazhesko.org.ua/inc/materials/Guidelines_dyslipid_2011_new.pdf
4. Корнацький В.М. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах. Аналітично-статистичний посібник. – Київ, 2012. – 117 с.
5. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). – Eur Heart J. 2012; № 33: 1635-1701.
6. Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. International Atherosclerosis Society; (updated 2013 July 25). Available from: <http://www.athero.org/IASPositionPaper.asp>
7. Reducing lifetime cardiovascular risk. Key paper on lifetime cardiovascular risk. Featured Commentary: European Atherosclerosis Society; 2012. – № 1. Available from: <http://www.eas-society.org/featured-commentary-no.1-reducing-lifetime-cardiovascular-risk.aspx>
8. SAS/STAT User's Guide. 4th ed. Cary (USA): SAS Institute Inc.; 1990. Version 6, Vol. 1-2.
9. The European health report 2012: charting the way to well-being: World Health Organization; 2013. Available from: <http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/european-health-report-2012>
10. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report): National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
11. WHO MONICA Project. MONICA Manual (Internet). (place unknown): World Health Organization; 1999 Mar 31. Available from: <http://www.thl.fi/publications/monica/manual/index.htm>

ПРЕСТАРИУМ® 10 мг ОРО

Периндоприл аргинин

Иновация
в лечении АГ

ПЕРВЫЙ
В УКРАИНЕ! **

Для больных
с АД > 140/90 мм рт. ст.

Двойной эффект
в снижении АД^{1*}

Уменьшает площадь
атеросклеротической
бляшки^{2*}

Уменьшает риск
инфаркта миокарда^{3*}



Склад: Престариум® ОРО 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, містять відповідно 2,5 мг, 5 мг, 10 мг периндоприлу аргиніну. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Допоміжні речовини: лактози моногідрат, аспартам (Е 951) та ін. **Фармакотерапевтична група:** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТС С09А А04. **Показання:** Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність. Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями. Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ; ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібітору АПФ; ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк. Другий та третій тримістр вагітності. **Спосіб застосування та дози:** 1 раз на день вранці перед їжею. Таблетку кладуть на язик, де вона розчиняється та проковтують зі слиною. **Артеріальна гіпертензія:** початкову дозу 5 мг можна підвищити до 10 мг через 1 місяць. Пацієнтам з високою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи початкову дозу 2,5 мг можна не можна припинити застосування діуретиків, розпочинати з дози 2,5 мг. Пацієнтам літнього віку початкова доза 2,5 мг, яка може бути підвищена до 5 мг через 1 місяць лікування, а потім, у разі необхідності, до 10 мг з урахуванням функції нирок. **Симптоматична серцева недостатність:** Початкова доза 2,5 мг, через 2 тижні, за умови доброї переносимості, дозу підвищують до 5 мг 1 раз на день. Дозу підбирають індивідуально залежно від клінічного стану пацієнта. **Запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документальною стабільною ішемічною хворобою серця:** Лікування розпочинають з 5 мг. Через 2 тижні, за умови доброї переносимості, дозу підвищують до 10 мг. Пацієнтам літнього віку слід розпочинати з дози 2,5 мг 1 раз на день вранці; через тиждень дозу підвищують до 5 мг; через 2 тижні, за умови доброї переносимості, дозу підвищують до 10 мг. **Запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями:** Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг 1 раз на добу вранці. Після 2 тижнів лікування дозу збільшують до 5 мг 1 раз на добу вранці. **Підбір доз при нирковій недостатності:** Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну: СІСР ≥ 60 мл/хв - 5 мг на добу; 30 мл/хв < СІСР < 60 мл/хв - 2,5 мг на добу; 15 мл/хв < СІСР < 30 мл/хв - 2,5 мг через добу. Периндоприлу аргинін не рекомендується призначати дітям та підліткам. **Вагітність:** застосування інгібіторів АПФ не рекомендується під час I триместру вагітності. Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час II та III триместрів вагітності. **Особливості застосування.** **Пічливості (ангіоневротичний набряк).** Терміново відмінити препарат і встановити відповідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. **Анафілактичні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).** Розвитку анафілактичних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібіторами АПФ. Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. Використовувати інший тип діалітичних мембран або інший класу антигіпертензивних препаратів. **Нейтропенія (агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія).** Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з коллагенозами, під час терапії імуносупресорами, аллопуринолом або прокаїнамідом, або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. Рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. **Артеріальна гіпотензія.** Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш вірогідне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, у пацієнтів з тяжкою ренін-залежною артеріальною гіпертензією, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, таким пацієнтам під час початку терапії та на етапі підбору доз необхідно знаходитися під ретельним наглядом лікаря. **Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія** - призначають з обережністю. **Стабільна ішемічна хвороба серця:** у випадку, якщо протягом першого місяця лікування периндоприлом відбувся епізод нестабільної стенокардії необхідно ретельно зважити співвідношення ризик/користь перед тим як вирішувати питання про продовження терапії. **Ниркова недостатність.** Моніторинг калію та креатиніну є звичайним стандартом для таких пацієнтів. У деяких пацієнтів з стенозом ниркових артерій або реноваскулярною гіпертензією лікування слід починати під ретельним спостереженням лікаря з малих доз та з обережною титрацією доз. **Печінкова недостатність.** При розвитку жовтяниці або підвищенні рівня печінкових ферментів необхідно припинити прийом. **Расовий фактор.** Інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів афро-американської раси, ніж у пацієнтів не афро-американської раси. Повідомлялося про виникнення **непродуктивного кашлю** на фоні терапії інгібіторами АПФ. **Хірургічне втручання або анестезія** припинити лікування за добу до хірургічного втручання. **Гіперкаліємія.*** До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік (старше 70 років), цукровий діабет, інтєркуренентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або ті пацієнти, що приймають інші препарати, які викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. **Пацієнти, хворі на цукровий діабет.** Контролювати рівень глікемії протягом першого місяця. **Галактоземія/синдром мальабсорбції глюкози-галактози/недостатність лактази, а також пацієнтам з фенілкетонурією** - прийом не рекомендується. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*** Не рекомендується приймати з: калійзберігаючими діуретиками, харчовими добавками, що містять калій або замінниками солі з калієм. Приймати з обережністю: препарати літійу, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсалicyлову кислоту ≥ 3 г/добу, протидіабетичні засоби, діуретики, симпатоміметики, препарати золота, антигіпертензивні засоби, вазодилататори, трициклічні антидепресанти, антипсихотропні засоби, анестетики. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** У деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску. Як результат, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами може бути дещо зниженою. **Побічні реакції.*** Часті: головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія, дзвін у вухах, порушення зору, артеріальна гіпотензія та ефекти, пов'язані з нею, кашель, задишка, нудота, блювання, біль у животі, відсуття смаку (дисгевзія), диспепсія, діарея, запор, шкірні висипання, свербіж, судороги м'язів астенія. **Нечасті:** порушення настрою, сну, бронхоспазм, відчуття сухості у роті, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щільни та/або гортані, кропив'янка, пітливість, ниркова недостатність імпотенція. **Дуже рідкісні:** зниження гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, випадки агранулоцитозу або панцитопенії. У пацієнтів із вродженою недостатністю ферменту G-6PDH (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) дуже рідко можливе виникнення випадків гемолітичної анемії; сплутаність свідомості, аритмія, стенокардія та інфаркт міокарда, інсульт, еозинофільна пневмонія, риніт, панкреатит, цитолітичний або холестатичний гепатит, мультиформна еритема, гостра ниркова недостатність. **Частота невідомо:** гіпокаліємія, васкуліт. **Лабораторні показники:** можливе підвищення сечовини крові та креатиніну у сироватці крові. Рідко відбувається підвищення рівня печінкових ферментів та рівня білірубіну у плазмі крові. **Фармакологічні властивості.*** Периндоприл - інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворювальний фермент АПФ). Перетворювальний фермент, або кінза, це експептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилатора брадிகініну до неактивного гептапептиду. Периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень зменшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце. **Упаковка** по 30 таблеток 2,5 мг, 5 мг, 10 мг.
* За детальною інформацією звертайтеся до повної інструкції для медичного застосування препарату ПРЕСТАРИУМ ОРО (P/n № UA/1901/03/01, UA/1901/03/02, UA/1901/03/03 (затверджено наказом МОЗ України №55 від 20.01.2014)
1. Tsoukas G et al. the CONFIDENCE trial. J Hypertens. 2010;28: e-Supplement A PP 27-72. 2. Bruining N et al. Coron Artery Dis. 2009; 20: 409-414. Исследование показало достоверное уменьшение площади коронарных атеросклеротических бляшек без или с малым содержанием кальция от 0-25% (p=0.04). 3. Fox K; EUROPA Investigators. The EUROPA study. Lancet. 2008.
* В исследовании использовался периндоприл тербутиламина в дозах эквивалентных периндоприлу аргинину 5-10 мг, таблетки что диспергируются в полости рта. Биоеквивалентность оригинального периндоприла аргинина 5-10 мг/таблетки что диспергируются в полости рта, и оригинального периндоприла тербутиламина 4-8 мг доказана, представлена и утверждена в процессе регистрации.
** По данным Государственного реестра лекарственных средств состоянием на март 2014 года, АТС код С09А.

Методы повышения эффективности терапии артериальной гипертензии: выбор оптимального ИАПФ

Достижение длительного контроля артериального давления является актуальной проблемой во всем мире. Для оптимизации терапии артериальной гипертензии (АГ) препарат выбора должен обладать рядом преимуществ, таких как высокая эффективность антигипертензивного действия, удобство применения, низкая частота побочных эффектов, ангиопротекторные свойства, и, согласно рекомендациям, улучшать прогноз пациентов.

С 28 по 30 мая в г. Одессе проходила ежегодная научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы АГ в Украине». В рамках конференции ведущие эксперты в области кардиологии обсудили новые подходы к повышению эффективности терапии АГ, а также обратили внимание на выбор оптимального ИАПФ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ.

Руководитель отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, руководитель рабочей группы по АГ Украинской ассоциации кардиологов, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свищенко представила доклад, посвященный новым подходам к повышению эффективности терапии АГ.



В ходе своего выступления Е.П. Свищенко подчеркнула следующее.

➤ Одним из важнейших факторов эффективности терапии АГ является приверженность пациента к лечению. Согласно рекомендациям ВОЗ с целью повышения приверженности к лечению следует упростить режим приема препаратов, в том числе рассмотреть возможность использования удобных для больных лекарственных форм, наметить рациональные сроки достижения цели лечения, избежать частых изменений в режиме лечения, выявить причины предыдущих неудач и предупредить появление побочных эффектов.

➤ К сожалению, именно при АГ наблюдается один из самых низких уровней приверженности пациентов к лечению (Vrijens B. et al., 2005). Так, в ходе исследования Strauch B. и соавт. (2013) определялось содержание антигипертензивных препаратов в крови методом жидкостной хроматографии. Выяснилось, что среди амбулаторных больных с АГ только 53% были полностью привержены к лечению. Среди госпитализированных пациентов, которые находились под наблюдением медицинского персонала, все равно приверженность к лечению наблюдалась только в 81% случаев. Это исследование еще раз подтверждает актуальность проблемы приверженности больных к лечению. С точки зрения пациентов, к прекращению лечения чаще всего приводят отсутствие ожидаемого эффекта в снижении АД, а также побочные эффекты терапии. Неудобства, причиняемые лечением, сложный режим дозирования тоже являются причинами снижения приверженности или прекращения терапии.

➤ Специально для улучшения приверженности больных к лечению была разработана ородисперсная форма антигипертензивных лекарственных средств.

Ородисперсная форма обладает рядом существенных преимуществ:

- быстро растворяются во рту;
- для приема не нужна вода;
- очень удобны для пациентов, так как принять препарат можно где угодно, в любых условиях: в дороге, на деловой встрече, не отвлекаясь от текущей деятельности.

➤ Ородисперсная форма предназначена не для купирования острых, а для контроля хронических состояний и абсорбируется организмом с такой же скоростью, как и обычная таблетированная форма препарата.

➤ Сравнительное исследование приверженности пациентов к лечению ородисперсной и обычной формой лекарственных средств показали, что 61% больных отдавали предпочтение ородисперсной форме препарата и только 27% предпочитали обычную форму таблеток.

➤ Одним из первых ородисперсных антигипертензивных препаратов на фармацевтическом рынке мира и Украины стал Престариум ОРО*, представленный в дозах 5 и 10 мг. Престариум ОРО сохраняет все доказанные преимущества Престариума**, как в снижении и контроле АД, так и в защите от сердечно-сосудистых осложнений. Ожидаемое повышение приверженности пациентов при приеме Престариума ОРО может обеспечить повышение эффективности терапии.

Престариум ОРО сохраняет все преимущества Престариума в снижении АД

➤ В Канадском исследовании CONFIDENCE с участием более 8 тыс. пациентов назначение препарата Престариум в дозе эквивалентной 10 мг больным АГ, у которых ранее не удалось достичь

контроля АД при приеме других ИАПФ, привело к дополнительному снижению систолического давления на 13 мм, а диастолического – на 6 мм рт. ст. (Tsoukas et al., 2011). Особое внимание необходимо обращать на правильный режим дозирования Престариума у таких больных. Поскольку Престариум имеет выраженный дозозависимый антигипертензивный эффект, то именно полная доза Престариума 10 мг позволяет добиться более сильного снижения АД у пациентов с АГ, не достигших контроля с предыдущей терапией.

➤ По данным рабочей группы Европейского общества кардиологов, периндоприл обладает наиболее высокой продолжительностью действия среди ИАПФ (24 ч). Мониторинг АД в течение суток у больных АГ продемонстрировало еще одно важное свойство Престариума: равномерное, длительное антигипертензивное действие без резких колебаний АД, что обеспечивает контроль АД и днем, и ночью, и в опасные утренние часы.

Все вышеперечисленные особенности ородисперсной формы, а именно высокая антигипертензивная эффективность и улучшенная приверженность к лечению, позволяют утверждать, что Престариум ОРО 10 мг дает возможность повысить эффективность терапии АГ.

Руководитель отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай выступил с докладом, посвященным выбору оптимального ИАПФ у пациентов с ИБС и АГ согласно последним рекомендациям.



➤ В Украине насчитывается около 8 млн пациентов с ИБС. В 78% случаев, по данным крупного международного регистра CLARIFY, больные ИБС страдают АГ. Этиология и патогенез ИБС и АГ имеют много общего. При АГ происходит повреждение эндотелия, его функции и целостности, которые приводят к развитию атеросклероза, гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, с их ремоделированием, а также ремоделирование кардиомиоцитов с развитием гипертрофии миокарда. Повышается жесткость сосудов, выше вероятность тромбообразования, нарушается перфузия жизненно важных органов. В совокупности, эти механизмы приводят к увеличению сердечно-сосудистого (СС) риска у таких пациентов.

Идеальный антигипертензивный препарат должен иметь как эффективное антигипертензивное, так и ангиопротекторное (антиатеросклеротическое) действие с целью предотвращения развития либо замедления прогрессирования ИБС.

➤ ИАПФ за счет своего ангиопротекторного действия способны улучшить прогноз пациентов с ИБС и снизить количество СС осложнений.

➤ Из всех ИАПФ Престариум располагает наиболее убедительными доказательствами защиты пациентов с ИБС от СС осложнений.

Престариум ОРО сохраняет все преимущества Престариума в снижении СС риска

➤ В исследовании EUROPA приняли участие 12 218 пациентов со стабильной ИБС без признаков СН. Участники получали периндоприл (Престариум) в дозировке, эквивалентной 5-10 мг/сут, или плацебо в дополнение к стандартной терапии (β-блокаторы, статины, антиагреганты) в течение 4 лет. У пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии назначали Престариум, в ходе исследования было продемонстрировано снижение частоты СС осложнений (смертность, ИМ, остановка сердца) на 20%, по сравнению с группой больных, которые в дополнение к стандартной терапии получали плацебо. Вероятность развития ИМ снизилась на 24%, сердечной недостаточности – на 39%.

На практике результаты исследования EUROPA можно интерпретировать следующим образом: в стране с населением 60 млн человек назначение периндоприла в составе стандартной терапии ИБС в течение 4 лет способно предотвратить 50 тыс. случаев ИМ (Fox K., 2003).

Как можно объяснить такие результаты исследования EUROPA?

➤ Престариум обладает уникальными сосудистыми свойствами:

- Среди всех ИАПФ периндоприл обладает самой высокой афинностью к тканевому АПФ (Fegarty R., 2004). У пациентов,

Снижение АД при повышении дозы Престариума в два раза в исследовании CONFIDENCE¹

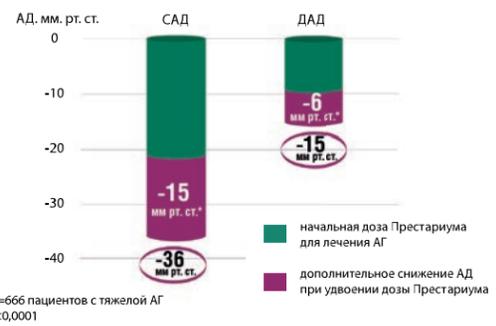


Рис. Антигипертензивная эффективность Престариума

которые принимают периндоприл, ингибируется активность АПФ в эндотелии и адвентиции сосудов, что подтверждает высокую эффективность Престариума в тканях.

• Было продемонстрировано, что Престариум в дозировке, эквивалентной 10 мг, значительно улучшает эндотелиальную функцию (Bots M. et al., 2005). Кроме того, назначение периндоприла больным ИБС в составе стандартной терапии (включающей аспирин, статины, β-блокаторы) приводит к уменьшению площади некальцифицированных атеросклеротических бляшек в 10 раз (Bruining N. et al., 2009).

• Периндоприл значительно снижает апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими ИАПФ (Secconi C. et al., 2007).

➤ Для Престариума характерен наиболее длительный период действия – 24 ч при однократном приеме – по сравнению с другими ИАПФ.

➤ Престариум имеет выраженный антигипертензивный, дозозависимый эффект. Увеличение дозы Престариума с дозы, эквивалентной 5 мг, до дозы, эквивалентной 10 мг^{***}, приводит к повышению антигипертензивного эффекта почти в 2 раза¹ (рис.).

Таким образом, высокая антигипертензивная эффективность и выраженные сосудопротекторные преимущества периндоприла объясняют улучшение прогноза пациентов, которые принимают Престариум.

➤ В ходе одного из крупнейших метаанализов (Van Vark L.C., 2012) были изучены результаты 20 международных исследований по оценке заболеваемости и смертности с применением блокаторов РААС, в которых участвовали преимущественно пациенты с АГ. Было доказано достоверное снижение общей смертности при приеме ИАПФ на 10%. При использовании БРА достоверного снижения общей смертности зафиксировано не было. В рамках данного метаанализа отдельно оценили вклад различных ИАПФ в полученные результаты. Оказалось, что такой положительный результат в снижении общей смертности для всего класса ИАПФ был достигнут в основном благодаря лечению с использованием периндоприла. Стратегия лечения, основанная на применении периндоприла, достоверно снижает общую смертность на 13% по результатам общего анализа исследований ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET. В каждом из этих важнейших для клинической практики исследований в группе активного лечения у больных АГ периндоприл использовался в монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

На основании проведенного метаанализа исследователи пришли к выводу, что влияние антигипертензивной терапии на общую смертность зависит от применения конкретного препарата и не является свойством всех блокаторов РААС. Среди ИАПФ периндоприл продемонстрировал наиболее убедительные преимущества в снижении общей смертности у пациентов с АГ.

➤ Назначение Престариума в максимально эффективной дозе 10 мг широкому кругу пациентов позволит улучшить контроль АД у больных АГ, а также продлить им жизнь. Тем не менее для получения всего спектра жизнеспасающих преимуществ периндоприла пациент должен принимать препарат регулярно неопределенно долго и новая ородисперсная форма Престариума – Престариум ОРО – улучшает приверженность пациентов к лечению благодаря удобству применения.

Таким образом, новая ородисперсная форма периндоприла (Престариум ОРО) позволит оптимизировать лечение каждого пациента, увеличивает приверженность к лечению, улучшает контроль АД, а также даст возможность получить все уникальные преимущества периндоприла: снизить риск ИМ и СС смерти.

Подготовил Игорь Кравченко

* Р/п № UA/1901/03/01, UA/1901/03/02, UA/1901/03/03 (затверждено наказом МОЗ України № 55 від 20.01.2014 р.)

** Р/п № UA/1901/02/01, UA/1901/02/02UA/1901/02/03 (затверждено наказом МОЗ України № 700 від 26.10.2011 р.; дата останнього перегляду (наказ МОЗ України №533) 21.06.2013 р.)

*** В этом и других исследованиях использовался периндоприл в дозах, эквивалентных периндоприлу аргинину 5-10 мг. Биоеквивалентность оригинального периндоприла аргинина 5-10 мг и оригинального периндоприла терт-бутиламина 4-8 мг доказана, представлена и утверждена в процессе регистрации.

Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості

17 квітня у м. Києві відбулася наукова конференція на тему «Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості: сучасні європейські рекомендації». У роботі конференції взяли участь лікарі-терапевти, ендокринологи та акушери-гінекологи, які розглянули проблему серцево-судинних захворювань (ССЗ) з різних позицій. Пропонуємо читачам ознайомитися з найбільш цікавими доповідями наукового форуму.

Завідувач відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олена Іванівна Мігченко розповіла про деякі аспекти діагностики та лікування серцево-судинних захворювань на тлі цукрового діабету (ЦД) у світлі сучасних європейських та національних рекомендацій.



— Сьогодні в Україні діє уніфікований клінічний протокол первинної спеціалізованої допомоги при ЦД, затверджений наказом МОЗ № 1118 у 2012 р. Відповідно до цього протоколу ЦД діагностується у випадку перевищення одного з трьох показників, а саме:

- глюкоза плазми натще (ГПН) ≥ 7 ммоль/л;
- тест толерантності до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л;
- глікозильований гемоглобін (ГлГ) $\geq 6,5$ ммоль/л.

Важливою особливістю указанного документа є положення щодо можливості врахування рівня ГлГ при постановці діагнозу. Цільове значення ГлГ (HbA_{1c}) $\leq 7\%$ визначено для більшості пацієнтів, але може бути встановлене індивідуально у хворих старших вікових груп. Цільове значення $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ визначено для пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя без ризику гіпоглікемії, ССЗ тоді, коли це досяжно; значення $\leq 7,5\%$ — для пацієнтів з низькою очікуваною тривалістю життя, ризиком гіпоглікемії, ССЗ та інших ускладнень.

Також відзначено, що цільовий рівень ГПН в популяції має бути нижчим 5,6 ммоль/л, а рівень постпрандіальної глікемії — меншим 7,8 ммоль/л.

Підбір лікування, відповідно до протоколу, здійснюється індивідуально. Рівень $HbA_{1c} > 7\%$ є показанням для медикаментозної корекції вуглеводного обміну, препаратом стартової терапії є метформін. Початок лікування препаратами сульфонілсечовини допускається у випадку непереносимості або наявності протипоказань до застосування метформіну.

Окрім того, неможливість досягнення протягом 3 міс монотерапією метформіном рівня $HbA_{1c} < 7\%$ є підставою для призначення комбінації цукрознижувальних препаратів: метформін + похідне сульфонілсечовини або глілід (+ інсулін короткотривалої дії в осіб з неупорядкованим життям). Окрім комбінації з двох препаратів за показаннями можлива комбінація з трьох препаратів, яка може посилюватися призначенням базального інсуліну. Однак принциповим положенням цього клінічного протоколу є початок лікування саме з метформіну, а не з препаратів сульфонілсечовини.

2013 року вийшли рекомендації ESC/EASD з діагностики та лікування цукрового діабету, переддіабету і серцево-судинних захворювань, які регламентують ведення пацієнтів із судинними

захворюваннями на фоні ЦД і узагальнюють широке коло положень, представлених у багатьох останніх європейських настановах.

Порівняно з рекомендаціями 2007 року нові настанови спростили алгоритм верифікації діагнозу ЦД. Ключовою відмінністю від національного протоколу є положення щодо основного діагностичного критерію ЦД, яким визначений ГлГ. Його показник, вищий за 6,5%, дозволяє встановлювати діагноз ЦД навіть без аналізу глюкози крові натще. Глюкозотолерантний тест призначається за необхідності. Також слід відмітити спрощення у визначенні серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД: у разі відсутності у них ішемічної хвороби серця (ІХС) ризик оцінюється як високий, за наявності ІХС або іншого ССЗ — як дуже високий.

Традиційно значна увага приділяється лікуванню ЦД, яке передбачає необхідність проводити модифікацію способу життя, здійснювати глікемічний контроль та перевіряти артеріальний тиск (АТ), проводити ліпідонормалізуючу та антиагрегантну терапію.

Цільовими рівнями АТ для осіб з ЦД є 140/85 мм рт. ст., за наявності нефропатії — 130/80 мм рт. ст., що практично наближає цільові значення АТ до загальної практики пацієнтів, яким проводиться антигіпертензивна терапія. Наразі таке спрощення оцінюється неоднозначно, оскільки більш жорсткий контроль АТ достовірно запобігає розвитку макросудинних подій.

Для лікування АГ у пацієнтів з ЦД з метою блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосовуються препарати групи інгібіторів АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II. Наявність мікроальбумінурії за усіх типів ЦД є показанням для призначення антигіпертензивної терапії з блокадою ренін-ангіотензинової системи незалежно від рівня АТ.

Завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Паньків представив доповідь про багатофакторну стратегію ведення ЦД.



— На сьогодні доведено, що ЦД 2 типу потребує системного лікування на кожному з етапів. Ведення ЦД 2 типу не може обмежуватися лише нормалізацією вуглеводного гомеостазу, а передбачає мотивацію до певного способу життя і підвищення прихильності до лікування, чого не можливо досягнути без встановлення довірливих стосунків між пацієнтом та лікарем.

Стратегічною метою ведення діабету є зниження ризику ССЗ та смертності, чого можна досягнути контролюючи

три цільові параметри — ГлГ, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та АТ.

В США лише у 18% пацієнтів вдається досягнути цільових рівнів усіх трьох показників. Мінімальний ризик розвитку першого серцево-судинного ускладнення починається при показниках ГлГ від 7 до 8,3%. Однак слід враховувати, що ризик зростає при значеннях ГлГ не лише вищих 8,3%, а й нижчих 7%, що пояснюється гіпоглікемією. Слід відзначити, що на останній конференції, яка відбулася в Панамі, окреслена проблема відсутності стандартизації визначення цього важливого показника. Аналогічної поміркованої тактики необхідно дотримуватись і у разі корекції АТ й рівня ЛПНЩ.

Стартова терапія ЦД, відповідно до настанов, починається з метформіну. Проте слід враховувати, що 20% пацієнтів мають хоча б одне протипоказання до його застосування, що дає право на призначення препаратів сульфонілсечовини (останнього покоління), незважаючи на критичні відгуки стосовно цієї групи, оскільки вони не мають належного рівня доказів. Препарати інсуліну показані у випадку низького рівня С-пептиду. С-пептид є маркером секреції власного інсуліну, вважається тривалим показником залишкової ендокринної функції β -клітин і не залежить від наявності антитіл до інсуліну при інсулінотерапії. Цей маркер використовується з метою контролю терапевтичної ефективності лікування. Крім того, його рівень бажано оцінювати перед початком стартової терапії ЦД. До речі, щорічне вимірювання С-пептиду натще (разом з HbA_{1c}) дозволяє виявити метаболічні зміни, які передують і попереджають про клінічний початок ЦД 2 типу.

Корекція ЦД 2 типу є дуже серйозною проблемою, особливо коли «стаж» хвороби перевищує 10 років. Власне, велика кількість комбінацій цукронормалізуючих препаратів (близько 1600 комбінацій) є промовистим фактом, який вказує на проблему резистентності до терапії. За даними дослідження UKPDS, 50% пацієнтів через 3 роки і 75% через 9 років потребують призначення комбінованої терапії. При цьому слід враховувати, що поступова титрація препаратів в монотерапії до максимальних дозувань не дає особливих переваг.

На сьогодні не існує препаратів, які б сповільнили зниження функціонування β -клітин упродовж тривалого проміжку часу у хворих на ЦД 2 типу, а світова діабетологія знаходиться далеко від застосування індивідуальної патогенетичної терапії, яка б дозволяла повністю нормалізувати порушений вуглеводний обмін. Це примушує ошадливо використовувати резерви підшлункової залози шляхом призначення раціональних комбінацій цукрознижувальних препаратів і суворого дотримання режиму харчування. У зв'язку з цим згадуються слова G.T. McMahon (2013): «Парадигма епізодичного лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями себе вичерпала... Новий шлях — перманентна робота лікаря та пацієнта... тоді алгоритм стає не нагромадженням нав'язуваних фармпрепаратів, а пацієнторієнтованою терапією».

Завідувач Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології та тромболізу, доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини № 2 факультету післядипломної освіти Львівського медичного університету (Луцька філія) Андрій Володимирович Ягєнський присвятив доповідь проблемам, пов'язаним з порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну у хворих після інфаркту та інсульту.



— Пацієнти, які перенесли інфаркт чи інсульт, відносяться до категорії надзвичайно високого ризику. Важливе значення для прогнозу таких пацієнтів мають показники ліпідного профілю та вуглеводного обміну.

Працівниками нашої кафедри спільно з польськими колегами у містах Луцьку та Гдині було проведено дослідження, яке мало на меті оцінити катамнестичні дані та поширеність порушень вуглеводного та жирового обміну у хворих після перенесених кардіоваскулярних подій. У дослідженні взяли участь 2229 чоловіків та жінок, які протягом останніх 5 років перенесли інфаркт міокарда (ІМ) або ішемічний інсульт і були розділені на дві групи відповідно. Пацієнти з ІМ та ішемічним інсультом практично не відрізнялися за поширеністю факторів ризику (дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, ЦД, куріння, гіподинамії).

Поширеність ЦД у хворих з ІМ, інсультом і поєднанням ІМ та інсульту становила 12,8, 14,9, 18,3% відповідно. Частота вперше виявленого ЦД була найвищою в групі «ІМ + інсульт». Примітно, що серед жінок, які перенесли ІМ або інсульт, поширеність ЦД та метаболічного синдрому була вищою. Аналіз результатів проспективного дослідження показав, що протягом п'яти років із загального числа пацієнтів, які взяли у ньому участь, померли 18% чоловіків та 16% жінок. При порівнянні клініко-лабораторних параметрів груп пацієнтів, які померли та вижили, було встановлено, що середні показники глюкози крові в групі померлих сягали значень 7,2 ммоль/л, тоді як у групі пацієнтів, що вижили, — 5,8 ммоль/л. Тобто, виживання пацієнтів з рівнем глюкози $> 5,6$ ммоль/л було гірше, ніж у пацієнтів з нормальним її рівнем. Порівняння лабораторних показників ліпідного обміну серед пацієнтів, хворих на ІМ та ішемічний інсульт, не показало достовірної різниці, що вказує на спільність етіопатогенезу цих захворювань.

У реальній клінічній практиці серед кардіологічних пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику є дуже розповсюдженими порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Між тим, як продемонстрували результати нашого дослідження, корекція цих розладів не завжди є успішною. Наприклад, цільові рівні ЛПНЩ як у хворих ІМ, так і у хворих інсультом були досягнуті у 10% випадків.

Продовження на стор. 31.

Выбор комбинации антагониста кальция и ингибитора АПФ для лечения артериальной гипертензии

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (28-30 мая, г. Одесса)

Согласно современным международным и отечественным рекомендациям большинство пациентов с артериальной гипертензией (АГ) нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии. Чаще всего на первом этапе терапии АГ назначается двухкомпонентная антигипертензивная комбинация – выбор ее составляющих зависит в первую очередь от наличия сопутствующих состояний и заболеваний. При этом возрастает роль фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении АГ – в рекомендациях подчеркивается, что их применение повышает приверженность пациентов к лечению.

Значение комбинации блокатора кальциевых каналов (БКК) верапамила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) трандолаприла в лечении пациентов с АГ было рассмотрено в докладе заведующей кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко.

– Согласно современным международным рекомендациям по лечению АГ комбинация ИАПФ и БКК является одной из наиболее важных и эффективных. При этом эффекты такой комбинации и цели ее применения у пациентов с АГ могут отличаться в зависимости от того, какой именно БКК используется в сочетании с ИАПФ. Представители группы БКК делятся на дигидропиридиновые (подгруппа амлодипина), недигидропиридиновые – фенилалкиламины (подгруппа верапамила) и бензотиазепины (подгруппа дилтиазема). Две последние подгруппы отличаются способностью снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС), что позволило им занять важную нишу в лечении пациентов с АГ, нуждающихся в уменьшении ЧСС. Известно, что исходно высокий уровень ЧСС (>70 уд/мин) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также ассоциируется с уменьшением продолжительности жизни (Fox K., 2008). Поэтому возможности, связанные с применением недигидропиридиновых БКК, обеспечивающих одновременно антигипертензивный и ЧСС-снижающий эффект, трудно переоценить.

Недигидропиридиновые БКК снижают ЧСС в меньшей степени по сравнению с бета-адреноблокаторами, однако БКК имеют преимущества в уменьшении сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов, которые и составляют подавляющее большинство в популяции больных АГ. Согласно результатам метаанализа преимущества бета-блокаторов перед другими антигипертензивными препаратами в снижении сердечно-сосудистого риска наблюдались только в исследованиях, в которых средний возраст больных составил <60 лет. В исследованиях с участием пациентов старше 60 лет (INVEST, ASCOT, LIFE и другие) результаты применения бета-блокаторов оказывались хуже, что привело к некоторому ослаблению их позиций в лечении АГ в последние годы.

Если рассматривать группу недигидропиридиновых БКК, то верапамил обладает более выраженным ЧСС-снижающим эффектом по сравнению с дилтиаземом.

При этом верапамил оказывает минимальное влияние на нормальную ЧСС, что исключает риск развития брадикардии у пациентов с исходно невысокими значениями ЧСС. Кроме того, верапамил – более эффективный кардиопротектор по сравнению с дилтиаземом, он оказывает более мощное вазодилатирующее действие и в меньшей степени влияет на предсердно-желудочковую проводимость.

Пролонгированная форма верапамила (верапамил SR) обеспечивает плавный и выраженный антигипертензивный эффект на протяжении суток и благоприятно влияет на циркадные ритмы колебаний уровня артериального давления (АД).

О равномерности и длительности антигипертензивного действия верапамила SR свидетельствует показатель, отражающий соотношение конечного и пикового эффектов (Т/Р). Данный показатель согласно современным требованиям к антигипертензивным препаратам должен быть выше 50%. Для верапамила соотношение Т/Р составляет 82%.

О наличии у верапамила кардиопротекторного эффекта свидетельствуют уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка сердца у пациентов с АГ и улучшение диастолической функции сердца на фоне лечения этим препаратом (Granier P., 1990).

Верапамил обладает выраженными нефропротекторными свойствами, что обусловлено его благоприятным влиянием на почечную гемодинамику.

В отличие от дигидропиридиновых БКК верапамил вызывает дилатацию не только афферентных, но и эфферентных артериол почечных клубочков, не повышая внутривенное давление.

Наиболее значимые результаты как в достижении контроля АД, так и в обеспечении органопротекторных эффектов и улучшении прогноза пациентов с АГ получены при применении верапамила в комбинации с ИАПФ трандолаприлом. Эффекты комбинации верапамила с ИАПФ трандолаприлом изучены в нескольких крупных рандомизированных исследованиях с участием разных категорий пациентов с АГ. Установлено, что применение комбинации верапамила и трандолаприла способствует более равномерному и выраженному антигипертензивному эффекту по сравнению с применением отдельных компонентов (Viskoper R.J. et al., 1997). Это неудивительно, если принять во внимание, что соотношение Т/Р у трандолаприла даже несколько больше по сравнению с верапамилем –

84%. Кроме того, сочетание этих препаратов дает возможность применять каждый из них в сниженных дозах, что уменьшает риск развития побочных эффектов терапии. Фиксированная комбинация верапамила и трандолаприла содержит 180 и 2/240 и 2 мг этих компонентов соответственно.

В исследовании INVEST сравнивали эффективность антигипертензивной терапии в двух группах: в одной из них в качестве основы лечения пациенты получали верапамил SR, в другой – бета-блокатор атенолол. В этом исследовании, длившемся 4 года, принимали участие более 22 тыс. пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца в возрасте старше 50 лет. Большинство пациентов (85% в группе верапамила и 84% в группе атенолола) получали комбинированную антигипертензивную терапию: к верапамилу добавляли ИАПФ трандолаприл, к атенололу – диуретик гидрохлортиазид (ГХТЗ). В этом исследовании комбинация верапамила и трандолаприла продемонстрировала сопоставимый с комбинацией атенолола и ГХТЗ антигипертензивный эффект и обеспечила снижение частоты развития основных осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, смерти и потребности в госпитализации. Кроме того показан более благоприятный метаболический профиль комбинации верапамила и трандолаприла по сравнению с комбинацией бета-блокатора и ГХТЗ: частота развития новых случаев сахарного диабета (СД) в группе верапамила была на 16% ниже.

Комбинация верапамила SR и трандолаприла по праву считается одной из наиболее предпочтительных для лечения пациентов с метаболическими нарушениями и риском развития СД на основании результатов исследования STAR с участием больных АГ с нарушением толерантности к глюкозе.

В этом исследовании комбинацию верапамила и трандолаприла сравнивали с комбинацией лосартана и ГХТЗ. Результаты наблюдения, длившегося 1 год, показали, что, несмотря на сопоставимый антигипертензивный эффект в двух группах лечения, частота развития СД 2 типа среди пациентов, принимавших верапамил и трандолаприл, была значительно меньше, чем в группе лосартана и ГХТЗ (11 против 26,6% соответственно). В дальнейшем перевод части больных из группы лосартана и ГХТЗ на прием верапамила и трандолаприла в течение 6 мес (исследование STAR-LET) способствовал существенному снижению у них уровня глюкозы плазмы крови и улучшению параметров глюкозотолерантного теста.



М.Н. Долженко

Верапамил и трандолаприл оказывают сходные нефропротекторные эффекты, которые более выражены у трандолаприла и приобретают особенно большое значение у пациентов с СД, учитывая высокую частоту развития у них диабетической нефропатии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BENEDICT определяли, можно ли предупредить развитие микроальбуминурии у пациентов с гипертензией, СД 2 типа и нормоальбуминурией при применении терапии трандолаприлом и верапамилем SR. Добавление верапамила SR (180 мг/сут) к трандолаприлу (2 мг/сут) в этом исследовании способствовало усилению антигипертензивного эффекта и снижению частоты развития микроальбуминурии на 61%.

Таким образом, сочетанное применение БКК верапамила SR и ИАПФ трандолаприла обеспечивает у пациентов с АГ важные органопротекторные эффекты, которые достигаются за счет:

- достижения и поддержания антигипертензивного эффекта;
- улучшения функции эндотелия вследствие уменьшения вазоконстрикторного эффекта эндотелина, увеличения секреции NO;
- блокады ренин-ангиотензиновой системы и снижения воздействия ангиотензина на сосудистую стенку;
- предотвращения структурных изменений в стенке крупных и мелких артерий;
- уменьшения влияния оксидативного стресса на уровень холестерина в крови;
- улучшения показателей углеводного и липидного обмена;
- снижения синтеза коллагена и ригидности миокарда;
- расширения эфферентных артериол почечных клубочков, снижения повышенного внутривенного давления, уменьшения альбуминурии, торможения развития гломерулосклероза;
- регресса гипертрофии левого желудочка сердца;
- снижения ЧСС.

Органопротекторные эффекты комбинации верапамила SR и трандолаприла, уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, изученный профиль безопасности и хорошая переносимость терапии обуславливают ее преимущества во многих клинических ситуациях. В когорте больных АГ особенно следует выделить пожилых пациентов с повышенной ЧСС, а также пациентов с СД 2 типа, у которых сочетанное применение верапамила и трандолаприла является предпочтительной тактикой, направленной на улучшение исходов.

Подготовила Наталья Очеретяная

37

Профилактика поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии: фокус на сосудистое ремоделирование

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине» (28-30 мая, г. Одесса)

Главной целью лечения артериальной гипертензии (АГ) является снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений, и основной путь, ведущий к достижению этой цели, – профилактика поражений органов-мишеней. Понимание роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии АГ и ее осложнений обусловило широкое применение в лечении этого заболевания блокаторов РААС. Однако задолго до этого была установлена и подтверждена роль активации симпатического компонента вегетативной нервной системы в возникновении АГ. Возможностям терапии, направленной на снижение прессорных эффектов симпатической нервной системы (СНС) для предотвращения ремоделирования сосудов, был посвящен доклад профессора кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии, доктора медицинских наук Елены Акиндиновны Коваль.



– Активация СНС, обуславливающая вазоконстрикторный эффект, имеет не меньшее значение уже в период становления АГ, чем активация РААС. Стимуляция СНС – первый ответ организма на психические или физические нагрузки и все иные стрессовые факторы, которые вызывают транзитное увеличение продукции норадреналина и, как следствие, кратковременное или длительное повышение артериального давления (АД).

Еще в 30-40-е годы прошлого столетия появилась гипотеза Г.Ф. Ланга, согласно которой начальным патогенетическим звеном АГ является чрезмерное тоническое сокращение артериол в ответ на появление очага возбуждения высших центров, регулирующих АД. В работах последователей Г.Ф. Ланга (А.Л. Мясникова и др.) была подтверждена первичная роль психогенного нарушения функции вазомоторных центров, ретикулярной формации головного мозга в регуляции АД.

В дальнейшем была обнаружена тесная связь СНС с другими прессорными механизмами, определена роль различных ядер СНС в регуляции АД. Установлено, что активность симпатического звена вегетативной нервной системы контролируют ингибирующие барорецепторные системы. Однако артериальные барорецепторы не способны реагировать на длительные изменения АД, их чувствительность значительно снижается в пожилом возрасте, а также в условиях постоянной повышенной активности СНС и избыточной продукции ангиотензина II. У лиц с постоянно повышенным АД даже при невысоких цифрах наблюдается нарушение аортокаротидных и кардиопульмональных рефлексов, что обуславливает увеличение активности СНС, а это, в свою очередь, вновь приводит к гипертензивной реакции, замыкая порочный патогенетический круг.

Таким образом, активация СНС является важным механизмом развития АГ, который часто остается вне поля зрения врачей, поскольку его часто нельзя адекватно оценить клинически.

Важнейшей мишенью уже на ранних стадиях развития АГ, характеризующейся повышением активности СНС, являются сосуды. После стадии нейрогуморальных, вазоконстрикторных реакций неизмененных артерий на активацию СНС наступает стадия морфологических изменений, когда происходит утолщение медиального слоя стенки сосудов и сужение их просвета. Этот процесс принципиально отличается от атеросклеротического поражения артерий, для которого характерно преимущественное утолщение интимы сосудистой стенки. Нарушение нормальной структуры сосудов, утолщение их медиального слоя приводит к гипертрофии гладких мышц, иногда микронекрозам медиальной оболочки, но в любом случае к последующему фиброзу и ускоренному старению сосудистой стенки.

Толщина медиального слоя сосудов является составляющей комплекса интима-медиа (КИМ). Увеличение КИМ сегодня рассматривается как основной показатель ремоделирования сосудов и имеет прогностическое значение у больных с АГ. Толщина КИМ интегрально взаимосвязана с такими важными факторами, как возраст, длительность АГ, уровни глюкозы крови, липидов, степень повышения АД, скорость клубочковой фильтрации, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Структурные изменения стенки сосудов приводят к нарушению буферной функции крупных артерий, которые принимают на себя ударный объем крови и обеспечивают равномерный ток крови по сосудам, а также массы резистивных сосудов, определяющих постнагрузку на миокард.

Очевидно, что лечение, направленное на предупреждение утолщения медиального слоя сосудов на ранних стадиях АГ путем снижения активности СНС, особенно центрального генеза, может внести немалый вклад в профилактику и замедление ремоделирования сосудов и связанных с ним осложнений.

В этой связи следует вспомнить о возможностях, которые предоставляет нам применение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина.

Моксонидин – препарат с двойным действием: центральным и периферическим. Центральное действие препарата (агонизм по отношению к I₁-имидазолиновым рецепторам) приводит к уменьшению активности центров ЦНС, обуславливающих симпатическую активацию на периферии и, соответственно, периферического сосудистого сопротивления резистивных сосудов, снижение постнагрузки, что в конечном счете ведет к снижению систолического и диастолического АД. Установлено, что терапия моксонидином способствует уменьшению ММЛЖ. Кроме того, этот препарат обладает рядом благоприятных метаболических эффектов: снижает уровень липидов крови и выраженность гиперинсулинемии за счет уменьшения центральной симпатической активации. Таким образом, у пациентов с АГ и сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе применение данного лекарственного средства будет способствовать улучшению метаболического профиля. Учитывая, что активация СНС часто наблюдается на фоне метаболического синдрома, моксонидин может являться средством выбора в таких ситуациях.

Моксонидин имеет убедительную доказательную базу эффективности в лечении разных категорий пациентов с АГ: с неконтролируемым повышением АД и ожирением, метаболическим синдромом, мягкой АГ, избыточной массой тела и сниженной толерантностью к глюкозе.

Целью нашего исследования было изучение влияния комплексной терапии, включающей оригинальный моксонидин, на процесс ремоделирования сосудов, сердца и метаболические показатели у женщин с АГ. В этом исследовании пациенток с АГ рандомизировали на группы стандартной антигипертензивной терапии и терапии, включающей моксонидин в дозе 0,2 или 0,4 мг/сут. Результаты лечения оценивали через 6 и 12 мес. Все описанные ниже эффекты моксонидина были более выражены при приеме препарата в дозе 0,4 мг/сут.

Через 6 мес от начала наблюдения в группе пациенток, принимавших моксонидин в дополнение к стандартной терапии, удалось достичь нормализации АД. Кроме того, на фоне лечения моксонидином наблюдалось некоторое снижение частоты сердечных сокращений, что можно объяснить потенцированием комплексной антигипертензивной терапии на активацию СНС.

Интересные данные были получены при использовании дифференцированного измерения толщины КИМ в сосудах мышечно-эластического типа (общей сонной артерии) по разработанной нами методике с использованием нового поколения УЗИ-аппаратов и Zoom функции (совместно с И.Н. Зубко).

Установлено, что толщина медиального слоя общей сонной артерии уменьшалась в группе моксонидина, тогда как у пациенток, принимавших только стандартную терапию, этот показатель не изменялся (рис. 1). Кроме того, комплексная терапия с включением оригинального моксонидина способствовала более выраженному снижению жесткости и большему увеличению растяжимости стенки общей сонной артерии (рис. 2). В группе моксонидина также наблюдали достоверное уменьшение ММЛЖ уже через 6 мес лечения, и данный показатель продолжал

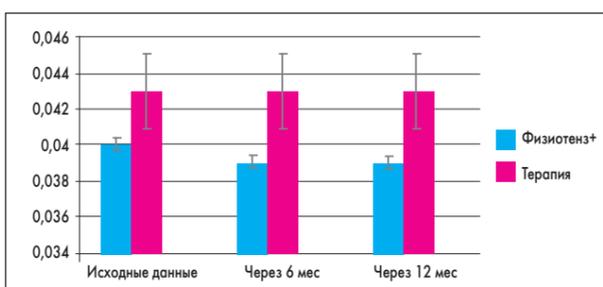


Рис. 1. Изменение слоя меди за период наблюдения

снижаться в дальнейшем. У пациенток, получавших только стандартную терапию, уменьшения ММЛЖ на протяжении периода наблюдения не наблюдалось. В процессе лечения в группе моксонидина также отмечена тенденция к снижению конечного систолического и диастолического объема, которая сохранялась через 6 и 12 мес терапии, в отличие от группы контроля, в которой обнаружена тенденция к увеличению этих показателей. Это свидетельствует о сбалансированном антиремоделирующем влиянии препарата на сосуды и сердце. Немаловажно, что через 6 мес в группе с приемом данного лекарственного средства у пациенток отмечено повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), которые обладают антиатерогенными свойствами. В группе стандартной терапии значения ХС ЛПВП продемонстрировали снижение через 6 мес от начала наблюдения (рис. 4).



Рис. 2. Динамика показателей жесткости и растяжимости сонных артерий

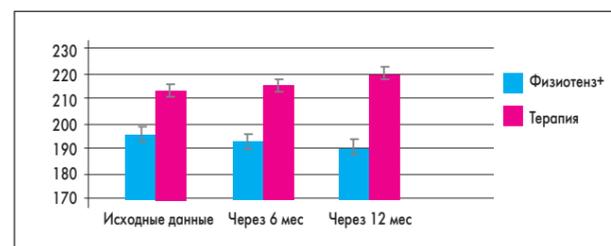


Рис. 3. Динамика массы миокарда левого желудочка

О влиянии моксонидина на активность СНС свидетельствовало также снижение уровня тревожности у пациенток в ходе лечения (согласно шкале Гамильтона).

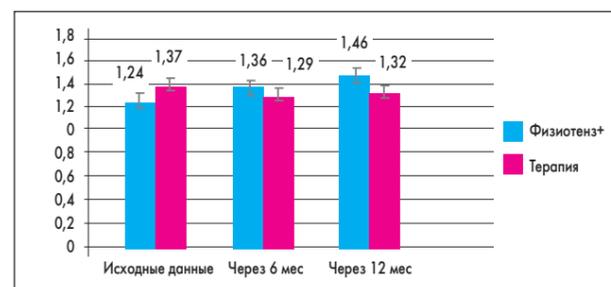


Рис. 4. Динамика показателя ХС ЛПВП

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- возникновение и прогрессирование АГ связано с высоким уровнем центральной и периферической симпатической активации, реализуемой и через ранние структурные изменения медиального слоя стенки артерий мышечно-эластического и мышечного типа;
- терапия оригинальным моксонидином, независимо от уровня АД, замедляет ремоделирование сосудистой стенки за счет уменьшения толщины медиального слоя, что приводит к улучшению растяжимости сосудов;
- терапия данным лекарственным средством снижает также постнагрузку на миокард и замедляет ремоделирование сердца, что находит отражение в уменьшении конечного систолического и диастолического объемов, а также ММЛЖ;

– наряду с антиремоделирующим действием препарат оказывает благоприятный метаболический эффект, о чем свидетельствует повышение уровня ХС ЛПВП.

Таким образом, использование оригинального моксонидина в составе комплексной терапии АГ способствует снижению активности СНС уже на ранних стадиях развития заболевания и предотвращению связанных с этим негативных эффектов, в первую очередь ремоделирования сосудистой стенки.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Новости

Тяжесть сердечной недостаточности ассоциирована с риском развития сахарного диабета

Результаты недавно опубликованного исследования дают основания утверждать, что усугубление течения сердечной недостаточности (СН) приводит к повышению риска развития сахарного диабета (СД). Ранее авторы этой работы опубликовали результаты другого исследования, в котором было показано, что у пациентов с СН риск развития СД повышается после возникновения острого коронарного синдрома (ОКС). В данном исследовании исследователи изучали риск развития СД вне зависимости от наличия/отсутствия ОКС в анамнезе.

В исследование включались пациенты, которые проходили лечение в стационаре по поводу впервые установленной СН в период с 1997 по 2010 год. При этом участники ранее не принимали пероральные гипогликемические средства. Тяжесть СН оценивалась исходя из дозы принимаемых препаратов (петлевых диуретиков).

В общей сложности в исследовании приняли участие 99 632 пациента, которых разделили на 5 групп в зависимости от дозы диуретика. Пациенты первой группы (n=30 838; 31%) не принимали петлевые диуретики, второй (n=24 389; 25%) – получали ≤40 мг фуросемида. Третью группу составили 17 355 (17%) пациентов, которые получали терапию фуросемидом в дозе 40-79 мг/сут; четвертую – 11 973 (12%) пациента, которым был назначен фуросемид 80-159 мг/сут. Включенные в пятую группу (n=14 807; 15%) принимали фуросемид в суточной дозе ≥160 мг. У 7958 (8%) пациентов развился СД.

Авторы отметили, что прием петлевых диуретиков ассоциируется с риском развития СД. По сравнению с показателем для участников первой группы повышение риска составило 2,06 для пациентов второй группы, 2,28 – третьей, 2,88 – четвертой, 3,02 – пятой. Таким образом, у пациентов группы с наиболее тяжелым течением СН риск развития СД был в три раза выше, чем у больных с легкой СН.

Во всех группах у пациентов, которые также получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, риск развития СД был наименее выраженным, что, как полагают авторы, может быть связано с блокадой нейрогуморальной оси, улучшением кардиальной функции либо с влиянием обоих механизмов.

За время исследования 62 565 (63%) пациентов умерли. У больных с развившимся СД риск смерти был выше. Более тяжелое течение СН ожидаемо ассоциировалось с повышенным риском смерти.

www.medicalnewstoday.com

Новые рекомендации по физической активности после инсульта

В новом согласительном документе Американской ассоциации сердца (AHA) и Американской ассоциации инсульта (ASA) указано, что рекомендации по физической активности и тренировкам должны быть частью ведения пациентов, перенесших инсульт. Новое руководство, поддерживая и расширяя рекомендации AHA/ASA 2004 года, подчеркивает важность ранней физической активности в острую фазу инсульта. В исследовании показана польза ранней физической активности уже через сутки после сосудистой катастрофы. Также авторы отдельно оговаривают возможные препятствия к выполнению физических упражнений после инсульта, чтобы акцентировать внимание работников здравоохранения на необходимости обсуждения данной проблемы с пациентами.

Ежегодно в США 795 тыс. пациентов переносят инсульт (1 случай инсульта каждые 40 с), при этом большинство из них выживают. Данные исследований показывают, что после инсульта отмечается значительное ухудшение физического состояния, что ведет к преимущественно малоподвижному образу жизни.

С другой стороны, в исследованиях показан благоприятный эффект физических упражнений (как аэробных, так и силовых), реализующийся повышением толерантности к физическим нагрузкам, возможностью осуществлять повседневную деятельность, улучшением качества жизни, снижением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий.

В документе подчеркнута роль персонализации нагрузок. Отмечается, что после инсульта уровень физических нагрузок, рекомендованный пациенту, должен определяться с учетом толерантности пациента к физическим нагрузкам, уровня восстановления, окружающей среды, социальной поддержки, предпочтений в области физической активности и специфических нарушений, существующих ограничений и т.д.

Сразу после инсульта основными целями физической активности являются профилактика осложнений длительного отсутствия активности, восстановление движений и основных повседневных действий. Неблагоприятные эффекты постельного режима включают повышение диуреза со значительной потерей калия и натрия, снижением объема плазмы крови и сердечного выброса; угнетение функции иммунной системы, повышение частоты сердечных сокращений в покое, потерю мышечной силы, снижение толерантности к физическим нагрузкам, ортостатические нарушения, повышение риска контрактур суставов

и венозной тромбоэмболии. Основная цель – как минимум 3 дня аэробной активности в неделю длительностью от 20 минут, хотя некоторые пациенты могут лучше переносить несколько коротких подходов умеренной интенсивности.

<http://www.medscape.com/cardiology>

Повышение артериального давления и ССЗ

Результаты нового масштабного исследования данных 1,25 млн пациентов в Великобритании показали, что повышение систолического и диастолического артериального давления (АД) может оказывать разное влияние на различные типы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У лиц с повышенным систолическим АД отмечается более высокий риск геморрагического инсульта, субарахноидального кровоизлияния и стабильной стенокардии. В то же время повышенное диастолическое АД является более четким индикатором риска аневризмы брюшного отдела аорты.

Авторы отмечают, что полученные данные не совпадают с широко распространенным мнением касательно того, что систолическое и диастолическое АД являются предикторами всего спектра сердечно-сосудистой патологии в широких возрастных границах. В рассматриваемом исследовании впервые анализировались эффекты АД на риск развития 12 различных ССЗ в разных возрастных группах. Были проанализированы электронные данные относительно уровня АД у 1,25 млн пациентов в возрасте от 30 лет, исходно не имевших ССЗ. Период наблюдения до первого сердечно-сосудистого события составил в среднем 5,2 года. Был также оценен долгосрочный риск развития отдельных ССЗ, связанный с артериальной гипертензией (АГ), в возрастной группе 30-80 лет.

Оказалось, что, несмотря на современную медикаментозную терапию, распространенность АГ остается значительной. Было показано, что наличие АГ (АД ≥140/90 мм рт. ст.) в возрасте 30 лет ассоциируется с риском развития ССЗ на протяжении последующей жизни на уровне 63%. В отсутствие АГ такой риск составляет 46% и ССЗ развивается на 5 лет позже. В популяции более молодого возраста в структуре кардиоваскулярной патологии практически половину составляет стабильная и нестабильная стенокардия, в возрасте ≥80 лет пятая часть приходится на СН.

www.medicalnewstoday.com

По материалам сайта www.webcardio.org



Физиотенс®

Моксонидин

Оригинальный МОКСОНИДИН¹

Краткая информация о препарате Физиотенс®

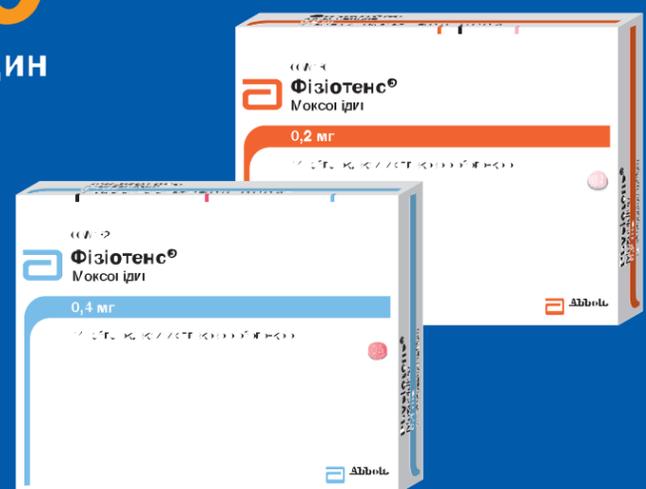
Регистрационное удостоверение: UA/0315/01/01, UA/0315/01/03. Состав: 1 таблетка содержит 0,2 мг или 0,4 мг моксонидина. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные лекарственные средства. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Код АТС: C02A C05. Показания: Артериальная гипертензия. Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата; синдром слабости синусового узла; брадикардия (в том числе менее 50 уд./мин); АВ-блокада II и III степени; сердечная недостаточность. Способ применения и дозы. Стандартная начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза – 0,4 мг. Максимальная суточная доза – 0,6 мг – принимается в 2 приема. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции пациента. Физиотенс® можно принимать независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов на гемодиализе начальная доза – 0,2 мг в сутки. При необходимости и в случае хорошей переносимости препарата дозу можно повысить до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и до 0,3 мг в сутки – с тяжелой почечной недостаточностью. Побочные реакции. Наиболее частые побочные эффекты: влечение к сухость во рту, головокружение, астения и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после нескольких недель лечения. Другие побочные реакции смотрите в инструкции по медицинскому применению. Особенности применения. Моксонидин следует применять особенно осторожно у пациентов с АВ-блокадой I-й степени, тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, с нарушениями функции почек и др. Если Физиотенс® применяется в комбинации с β-адреноблокаторами и оба препарата необходимо отменить, сначала следует отменить β-адреноблокатор, а потом через несколько дней – Физиотенс®. Не рекомендуется внезапно прерывать применение терапии моксонидином, дозу следует постепенно уменьшать в течение двух недель. Пациентам с единичными наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат. Моксонидин не следует применять в течение беременности, если нет явной необходимости. Моксонидин не рекомендуется для применения у детей. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия. Одновременное применение препарата с другими антигипертензивными препаратами приводит к аддитивному эффекту. Не рекомендуется одновременное применение Физиотенс® с трициклическими антидепрессантами. Моксонидин может усиливать седативный эффект трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, снотворных и седативных препаратов, бензодиазепинов при одновременном применении. Категория отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация предназначена для специалистов и распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике, размещении в специализированных медицинских изданиях. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине по телефону +380 44 498 60 80 круглосуточно.

1. Journal of Clinical and Basic Cardiology 1999; 2 (2) : 219-224.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

PP-UA-PHY-01.07/14



Abbott
A Promise for Life

Ю.А. Іванів, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вагітна з протезованим клапаном: принципи лікарського нагляду та особливості антикоагулянтної терапії

Серед пацієнтів з протезованими клапанами серця маємо значну частку дівчат і молодих жінок, яким довелося провести операцію заміни клапана через вроджені чи набуті вади. З часом багато з них вирішують завагітніти і народити дитину. У цих випадках консультування до вагітності, нагляд за пацієнткою протягом вагітності і належне лікування – справжній виклик для лікаря.

Сама по собі вагітність ставить підвищені вимоги до серця і всієї системи кровообігу. Особливостями гемодинаміки при вагітності є те, що поступово зростає об'єм циркулюючої крові аж на 50%, а серцевий викид – на 30-50% (найбільше – між 5-м і 8-м місяцем). Одночасно збільшується частота серцевих скорочень, яка досягає максимальних значень на 32-му тижні: на 10-20 ударів за хвилину більше, ніж до вагітності. Ехокардіографічно визначені розміри камер серця поступово зростають на 2-5 мм. Одночасно зменшується системний судинний опір унаслідок дії гормонів і функціонування плаценти. Таким чином, серце вагітної жінки починає працювати в умовах підвищених вимог, тому під час вагітності може проявитися і почати прогресувати раніше не маніфестована серцево-судинна недостатність.

Крім того, під час вагітності відбуваються суттєві зміни в гемостазі, які сприяють коагуляції: посилюється адгезивність тромбоцитів; зростає концентрація фібриногену і коагуляційних факторів (інгібітор активації плазміногену, фактор VII, VIII і X); слабне фібриноліз. Усі ці процеси для пацієнтки зі штучним клапаном серця створюють загрозу його тромбування.

Кардіологічними протипоказаннями до вагітності є ті хвороби, за яких відзначається значна материнська смертність і висока загроза загибелі плода. До них належать:

- легенева гіпертензія будь-якого походження;
- тяжка лівошлуночкова недостатність (фракція викиду <30%, функціональний клас за NYHA III-IV);
- попередня перипартальна кардіоміопатія з будь-яким погіршенням функції лівого шлуночка;
- тяжкий мітральний стеноз чи тяжкий симптомний аортальний стеноз;
- синдром Марфана з діаметром аорти понад 45 мм;
- розширення аорти понад 50 мм при двостулковому аортальному клапані;
- тяжка коарктація аорти.

Найчастішою причиною серцевих ускладнень під час вагітності в індустріалізованих країнах є вроджені вади серця (70-80%), а в країнах, що розвиваються – набуті клапанні вади серця (50-90%). Кардіоміопатії трапляються рідко, однак це особливо тяжкі випадки з дуже поганим прогнозом. У західному світі зростає частота ішемічної хвороби серця серед вагітних насамперед через збільшення віку жінок, які вирішили стати матерями. Часто у вагітних виявляють артеріальну гіпертензію (6-8%), однак тяжкі наслідки виникають надзвичайно рідко. У пацієнок із структурною патологією серця трапляються аритмії, які переважно не вимагають лікування. Особливо загрозливим ускладненням є тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності в жінки зі штучним клапаном серця є далеко не простим завданням, адже гіперкоагуляційний стан збільшує ризик тромбування механічних клапанних протезів, а досягти необхідного рівня гіпокоагуляції значно складніше. Зауважено, що ризик тромбозів механічних клапанних протезів нижчий у випадку застосування непрямих антикоагулянтів, ніж при призначенні гепарину, однак ризик для плода є вищим.

Небезпеки застосування похідних кумарину під час вагітності полягають у тому,

що вони проходять через плаценту і блокують утворення білків, залежних від вітаміну К, а ці білки беруть участь у розвитку кісток, хрящів і нервової системи. Ембріопатія від застосування похідних кумарину описана в 1965 р. Основні її прояви – черепна середньолицьова гіпоплазія і зернистість епіфізів кісток, яку виявляють на рентгенограмах. Також можуть виникнути різноманітні аномалії ЦНС: від гідроцефалії до атрофії зорових нервів. Тератогенність кумаринових похідних вивчалася у багатьох дослідженнях. Огляд 17 досліджень за 1982-1999 рр. (D. van Drieli та співавт., 2002) сумарно включив аналіз 979 вагітностей у жінок з протезованими клапанами серця, 33% з них приймали варфарин, а 46% – аценокумарол. Частота скелетних аномалій при застосуванні кумаринових похідних становила 6%, а при застосуванні гепарину як основного антикоагулянта з 6-го по 12-й тиждень вагітності не зафіксовано жодного такого випадку. Частота аномалій ЦНС серед живих новонароджених становила 1% (12 випадків), з них у 11 випадках жінки приймали непрямої антикоагулянт, а в одному випадку – гепарин. Спонтанні аборти сталися в 34% випадків.

Зауважено, що тератогенний вплив непрямих антикоагулянтів є дозозалежним: застосування варфарину в дозі до 5 мг/день чи аценокумаролу до 2 мг/д не загрожує виникненням аномалій розвитку плода.

У той же час застосування гепарину з метою антикоагуляції у вагітних з механічними клапанними протезами збільшує ризик тромбозу клапанів і тромбоемболічних ускладнень. Це переконливо показано в огляді публікацій, в який сумарно включено аналіз перебігу 788 вагітностей у жінок з протезованими клапанами (Chan W.S., 2000). Згідно з цими даними тромбоемболічні ускладнення виникли в 3,9% жінок, які приймали пероральні антикоагулянти протягом усієї вагітності, а якщо у першому триместрі їх замінювали на нефракціонований гепарин – в 9,2% випадків. Материнська смертність сталася переважно внаслідок тромбозу штучного клапана відповідно в 1,8 і 4,2% випадків.

Намагання уникнути тератогенного впливу похідних кумарину у вагітних із протезованими клапанами призвело до широкого застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у першому триместрі вагітності, адже ці препарати не проникають через плаценту і не викликають розладів ембріогенезу. На відміну від нефракціонованого гепарину НМГ дають можливість досягти стабільнішої антикоагуляції і рідше викликають такі небажані ефекти, як тромбозитопенія й остеопороз.

Заслугове на увагу аналіз 81 випадку вагітності у 75 жінок з протезованими клапанами, зроблений В. Оган і співавт. (2004). У 21 випадку застосували еноксапарин лише під час першого триместру, у решти пацієнтів – протягом всієї вагітності. У 51 випадку проводили корекцію дози, досягаючи терапевтичного рівня анти-Ха, а в 30 випадках застосовували фіксовану дозу еноксапарину. Тромбози і тромбоемболії сталися у 10 випадках, 9 з них – у групі з режимом фіксованої дози. Усі 7 тромбозів відбувалися у жінок з механічними мітральними двопелюстковими клапанами. В інших дослідженнях також зауважено, що тромбози клапанів настають переважно у випадках

мітральних протезів, і значно рідше при використанні аортальних протезів. Значно безпечніше можна застосовувати НМГ за умови корекції дози з урахуванням рівнів анти-фактора Ха.

Для забезпечення адекватної антикоагуляції під час вагітності переважно потрібні вищі, ніж звичайно, дози НМГ. Це пояснюють тим, що НМГ виводяться нирками, а під час вагітності зростає рівень гломерулярної фільтрації, а крім того, зростає загальний об'єм плазми. Часто НМГ доводиться застосовувати тричі, а не двічі на день, щоб досягти і підтримувати терапевтичний рівень анти-фактора Ха протягом доби.

Захистити пацієнтку від ризику тромбування штучного клапана чи тромбоемболії може допомогти аспірин, призначений додатково як доповнення до основного антикоагулянтного препарату. Доведено, що малі дози аспірину є цілком безпечними під час вагітності. У хворих з механічними клапанами (не вагітних) доповнення варфарину малими дозами аспірину зменшувало вірогідність тромбоемболічних ускладнень. Тому у вагітних жінок з підвищеним ризиком тромбозу доцільно, крім кумаринових похідних, застосовувати аспірин (табл.).

Тромбоз механічного клапана під час вагітності проявить себе виникненням раптової задишки або емболічної події. У такому випадку необхідно провести негайну трансторакальну ехокардіографію з оцінкою градієнтів тиску на протезі і розрахунку його площі отвору. Як звичайно, для верифікації діагнозу доводиться додатково проводити черезстраховідну ехокардіографію (рис.). Якщо це обстеження



Ю.А. Іванів

недостатньо однозначно підтверджує чи виключає діагноз, слід провести рентгеноскопію, яку можна розцінити як відносно безпечну процедуру, адже доза опромінення для плода дуже обмежена і навряд чи буде мати негативний вплив за умови екранування живота матері.

Європейські настанови з лікування серцево-судинних хвороб під час вагітності за 2011 р. налаштовують на лікування тромбозу механічного протеза у вагітної таким самим чином, як це радять робити, коли вагітності немає. Фібриноліз як метод лікування залишають для пацієнтів у тяжкому стані, або коли операція не доступна негайно, а також для хворих із високим хірургічним ризиком. В інших випадках операція є методом вибору. Однак окремі автори обґрунтовано розцінюють фібриноліз як перший вибір у лікуванні всіх пацієнтів з клапанним тромбозом. Починають лікування в некритичних випадках згідно з настановою Європейського товариства кардіологів із внутрішньовенного введення гепарину, особливо у хворих, які порушили режим антикоагулянтної терапії або мають необструктивний тромб. Якщо ж тромб під впливом лікування не зникає, потрібні інші способи (операція чи фібриноліз). У вагітних жінок ризик хірургічної операції на серці порівняний з ризиком поза вагітністю. Однак є значний ризик втрати плоду (від 20 до 30%), пов'язаний із штучним кровообігом.

Завдяки тому що фібринолітики не проникають через плаценту, тромболізис можна успішно використовувати у вагітних зі штучним клапаном без негативних наслідків для плода. Стрептокіназу чи урокіназу

Таблиця. Схема антикоагулянтної терапії у вагітних з механічними клапанними протезами

До вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Пояснити пацієнтці особливості антикоагулянтної терапії під час вагітності. • Приймати похідне кумарину, аж доки не настане вагітність. • Важливо якомога раніше розпізнати вагітність. Якщо менструація не настала в очікуваний день, слід проводити тест на вагітність кожні три дні, поки не буде позитивний результат або не розпочнеться менструація. • Визначити лікаря, відповідального за антикоагулянтну терапію під час вагітності. • Необхідні письмові (друковані) інструкції щодо застосування антикоагулянтів під час вагітності, які треба надати як пацієнтці, так і лікуючому лікарю.
6-12-й тиждень вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Якщо добова доза варфарину <5 мг чи аценокумаролу <2,0 мг, то таку терапію слід проводити далі протягом вагітності. • Якщо дози вищі, то треба замінити похідне кумарину на підшкірний НМГ двічі на день. • Підібрати дозу НМГ так, щоб піковий анти-Ха рівень став від 0,7 до 1,2 Од/л через 4 год після введення препарату. • Якщо перед введенням чергової дози анти-Ха рівень є недостатнім, то треба призначити препарат тричі на день. • Перевіряти анти-Ха рівень щотижня.
13-35-й тиждень вагітності
<ul style="list-style-type: none"> • Перейти знову на прийом похідного кумарину. • Контроль МНВ (INR) що 2 тиж. • У пацієнок з підвищеним ризиком тромбозу призначити додатково аспірин. Якщо починаються пологи у той час, коли жінка приймає пероральний антикоагулянт, то треба провести кесарів розтин через ризик інтракраніального крововиливу в дитини у випадку вагінальних пологів, адже на дитину також діяв антикоагулянт.
36-й тиждень і далі
<ul style="list-style-type: none"> • Замінити похідне кумарину на підшкірний еноксапарин двічі на день. • Викликати пологи на 38-му тижні • За 36 год до пологів припинити п/ш еноксапарин. • За 24 год розпочати постійну інфузію гепарину. • З початком пологів припинити інфузію гепарину. • Через 6 год після пологів розпочати інфузію гепарину. • На другий день відновити прийом кумаринового антикоагулянта.

Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості

Продовження. Початок на стор. 26.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук розповіла про перехідний період у жінок перименопаузального віку як важливий етап профілактики кардіоваскулярної патології.



— Збільшення середньої тривалості життя наприкінці ХХ — початку ХХІ століття природно призвело до підвищення уваги до здоров'я жінок зрілого віку. Так склалося, що ця увага була спрямована на постменопаузальний період і ускладнення, які з ним пов'язані. Однак після проведення низки масштабних досліджень, у яких вивчали ефективність та безпеку медикаментозного супроводу клімактерію, стало зрозуміло, що процес згасання репродуктивної функції жінки є тривалим і відбувається в декілька етапів, надзвичайно важливим серед яких є перехідний період.

2012 року в журналі *Climacteric* (Sio-ban D. et al.) опубліковано статтю, присвячену вивченню етапів старіння репродуктивної системи у жінок. Її автори відповідно до класифікації STRAW розрізняють два варіанти переходу в менопаузу: пізній і ранній. Пізній період переходу в середньому триває 1-3 роки. Виходячи з того, що середній вік настання менопаузи становить 51 рік, починається вона приблизно в 48 років і має свої клініко-лабораторні ознаки: порушення менструального циклу та вазомоторні симптоми; підвищений рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), низький рівень антимюллерового гормону (АМГ) і низький рівень інгібіну В.

Ранній період переходу в менопаузу відрізняється не лише більш ранньою маніфестацією, а й значним діапазоном варіабельності щодо початку характерної симптоматики і її загальної тривалості. Маніфестними ознаками раннього періоду, як правило, є симптоми вегетосудинної дистонії — їх поява в 40-річному віці має зорієнтувати лікаря для проведення необхідних гормональних досліджень. Незначне підвищення рівня ФСГ, зниження інгібіну В та АМГ, збільшення кількості ановуляторних циклів та циклів з недостатністю лютеїнової фази свідчать про початок перехідного періоду. Ці клініко-лабораторні орієнтири підтверджуються власним дослідженням, яке показало, що жінки з кардіальною патологією мали знижений рівень АМГ та інгібіну В.

Таким чином, період клімактерію можна представити у вигляді сходинок, умовне сходження якими починається у середньому з 42-річного віку з нерегулярних менструацій та появи вегетосудинних порушень і триває майже до 60-річного віку. Порушення сну, безсоння, погіршення інтелектуальної діяльності проявляються із 45 років. Із 50 років на жінку чекають такі неприємні явища, як сухість шкіри та урогенітальні розлади, до яких згодом (у віці 55-57 років) приєднуються серцево-судинні захворювання й остеопороз. Загальна тривалість усього періоду досягає 20 років, перебіг якого значною мірою

залежить від вибору жінки, оскільки клімакс — це специфічний природний стан, щодо лікування якого немає суворих регламентних норм та який не підлягає обов'язковій медикаментозній корекції загалом.

Згідно із сучасними уявленнями ведення клімактерію передбачає короткострокові й довгострокові цілі. До короткострокових належать зменшення або усунення приливів, пітливості, дратівливості та інших проявів клімактеричного синдрому; покращення стану шкіри, волосся і нігтів; зниження урогенітальних розладів. Довгострокові цілі — нормалізація артеріального тиску, кардіоваскулярна профілактика, уповільнення прогресування остеопорозу, збереження інтелекту і пам'яті. Безпосередньо ведення менопаузи складається з таких напрямів: терапія основного захворювання, замісна гормональна терапія (ЗГТ), немедикаментозна терапія (спосіб життя, дієта, активність, спостереження).

На сьогодні у світі найбільшу увагу приділяють ЗГТ, що пояснюється, з одного боку, ефективністю, а з іншого — проблемами безпеки застосування гормональних препаратів. Одним із перших досліджень, яке продемонструвало ступінь вираження захисного впливу естрогенів у жінок з високим ризиком серцево-судинних захворювань, було дослідження NHS, проведене 1994 року.

Однак дослідження HERS, у якому вивчали безпеку та ефективність комбінованого застосування естрогенів і гестагенів з метою вторинної профілактики кардіоваскулярної патології у жінок старших вікових груп (середній вік — 67 років) з діагностованою ІХС, було призупинено 1998 р., через 4,1 року через відсутність ефектів лікування, а також збільшення кількості випадків ІХС протягом першого року терапії.

Також було достроково припинено дослідження WHI 2002 р. після 5,2 року спостережень у зв'язку з підвищенням ризику інвазивного раку грудної залози — РГЗ (відносний ризик 1,26) та отриманням даних, що свідчать про те, що загалом ризик, пов'язаний з лікуванням, перевищує користь від нього. Дослідження проводилося в 40 центрах США (середній вік — 70 років) з 1993 р. і, крім збільшення відносного ризику РГЗ, показало збільшення відносного ризику ІХС без летальних наслідків (1,29), інсульту (1,41) і тромбозу вен (2,11).

Публікації результатів цих досліджень суттєво позначилися на ставленні до застосування ЗГТ, яке стало досить обмеженим протягом декількох років. Змінити погляд на використання ЗГТ вдалося після проведення низки рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу (Effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, 2006), а також більш уважного вивчення результатів дослідження HERS. Ретроспективний аналіз останнього показав, що відсутність очікуваного позитивного впливу естрогенів на серцево-судинну систему було пов'язано з підбором учасниць, середній вік яких становив 67 років, а 2/3 жінок ЗГТ була призначена вперше. При цьому у 36% учасниць початково була наявна артеріальна гіпертензія, у 12,7% — гіперхолестеринемія. Тобто, рандомізовані клінічні дослідження, у яких ЗГТ не продемонструвала кардіопротекторного ефекту, були проведені у жінок у постменопаузі через більш ніж 10 років від моменту настання менопаузи

(середній вік 60 років і очікувана висока частота субклінічної ІХС на момент початку ЗГТ) (ACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6).

На сьогодні завдяки патоморфологічним дослідженням знайдені відповіді щодо контрарсійних моментів, які стосуються застосування естрогенів. З'ясувалося, що холестеринова бляшка формується у віці 45-50 років з фіброзуванням у віці 55 років та розвитком центрального некрозу у віці 60 років. Естрогени спричиняють підвищення рівня матричних металопротеїназ 9 типу, що порушує стабільність бляшки та призводить до кардіо- і цереброваскулярних подій.

Детальне вивчення питання про застосування ЗГТ дозволило дійти висновку, що при вже наявному клінічно вираженому атеросклеротичному ураженні судин у жінок вплив гормонів буде протилежним протекторному. У таких ситуаціях не слід очікувати позитивного впливу на маніфестуючий атеросклероз, більше того, збільшується ризик порушення цілісності атеросклеротичної бляшки. Тому ЗГТ не рекомендується для застосування у літніх жінок віком понад 60 років з ІХС (Climacteric, 2011). Зниження захворюваності та смертності від ІХС слід очікувати при призначенні ЗГТ у віці до 60 років, але не пізніше 10 років після останньої менструації.

Ці висновки були зроблені після низки досліджень, найбільшим з-поміж яких був метааналіз, проведений 2006 року (Salpeter S.R. et al.), до якого увійшли 23 рандомізованих дослідження.

Значний інтерес викликають дослідження, у яких вивчалася можливість застосування ЗГТ та різних груп препаратів для лікування кардіоваскулярної патології. Так, за даними досліджень, поєднання статинів та ЗГТ у жінок із серцево-судинними ризиками в пери- і постменопаузі забезпечує більш виражений вплив на рівень ліпопротеїнів високої щільності, однак статини мають більш виражену кардіопротекторну дію порівняно із ЗГТ. Поєднання ЗГТ і статинів підвищує ефективність профілактики ССЗ у жінок у постменопаузі (Heggy J., 2008). Дослідження WHI показало позитивний вплив естрогенів на зменшення захворюваності на цукровий діабет 2 типу.

На сьогодні сформовано такі вимоги до ЗГТ:

- ранній початок лікування;
- натуральні компоненти ЗГТ;
- прийом мінімально ефективних доз, застосування розпочинають з низьких доз естрадіолу (0,5-1 мг);
- неперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- використання метаболічно нейтральних гестагенів.

Таким чином, представлені дані пояснюють важливість такого поняття, як «перехідний період», і необхідність виділення його в окремий етап клімактерію, який відкриває вікно терапевтичних можливостей для профілактики багатьох соматичних захворювань. При цьому слід ураховувати, що реалізацію геропротекторних програм у жінок слід починати орієнтовно з 30-річного віку зі своєчасного та грамотного лікування передменструального синдрому, анормальних маткових кровотеч, дисгормональних гіперпроліферативних захворювань і у разі необхідності — обґрунтованого хірургічного лікування.

Підготував **Анатолій Якименко**

застосовують протягом щонайбільше 72 год з частим (кожні три години) визначенням доплерівських параметрів функціонування протезованого клапана трансторакальним методом. Коли ж такі необхідна операція, то треба уникати глибокої гіпотермії, через те що вона пов'язана з втратою плода.

Іншою загрозою під час вагітності для пацієнтки з протезованим клапаном є виникнення і наростання проявів хронічної недостатності кровообігу, особливо у випадку вихідної зниженої скоротливої здатності серця, а також у випадку появи тахіаритмій. Крім того, через зміни умов гемодинаміки, пов'язаних з вагітністю, може проявитися себе невідповідність «пацієнт-протез» як мітрального, так і аортального клапана. Найчастішими ризиками для плода крім виникнення аномалій розвитку є недоношеність, мала вага і підвищена смертність.

У випадку біопротезів серцевих клапанів материнська смертність значно нижча через відсутність ризику їх тромбування, а також менші загрози для плода. Однак ризик наростання ХНК й аритмій такий самий, як і при механічних протезах. На мій погляд, напевно чи варто радити молодим жінкам проводити протезування клапанів за допомогою біопротезів з огляду на можливість майбутню вагітність, адже молода жінка з біопротезом клапана неминуче буде потребувати його заміни (до 10 років — 60-80%), а смертність у випадку повторних операцій досягає 4-9% — це перевищує ризики, які виникають у вагітній з механічними протезами, що функціонують без проблем багато десятиків років.



Рис. Черезстравохідна ехокардіографія у випадку тромбозу механічного двопелюсткового мітрального протеза

А. Відкриття пелюсток замикального елемента неповне. На отвір протеза наповзає тромб (вказано стрілкою).
Б. Кольорова доплерографія виявляє вузький ексцентричний діастолічний струмінь. Високий середній градієнт тиску на протезі — 29 мм рт. ст., мала ефективна площа отвору — 0,6 кв. см

Висновки

1. У дівчат і молодих жінок з клапанними вадами серця, які будуть у майбутньому планувати вагітність, треба докласти всіх зусиль, щоб зберегти власні клапани, у цих випадках рекомендується:

- балонна вальвулопластика;
- хірургічна пластика;
- операція Росса;
- не поспішати з заміною клапана у випадках регургітаційних уражень.

2. Пояснити жінці всі ризики вагітності у випадку механічного клапанного протеза.

3. Детально розповісти про особливості антикоагулянтної терапії під час вагітності.

4. Категорично не радити вагітність жінці з механічним протезом серцевого клапана.

5. Протягом вагітності мають тісно співпрацювати лікуючий кардіолог, кардіохірург і акушер-гінеколог.

6. Варто, щоб пологи відбувалися в умовах кардіохірургічної клініки.

Розувастатин САНДОЗ®

РОЗУВАСТАТИН

ЦІНУ ЗНИЖЕНО!

-30%
НА ВСІ ФОРМИ
ВИПУСКУ



**ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ
ТЕПЕР ДОСТУПНА!**

Ціну знижено постачальником для дистрибуторів по Україні. Відпускається за рецептом.
Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції.
Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату.
Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу
представника заводу за адресою/ телефоном: **03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66 www.sandoz.ua**
РП UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03



SANDOZ
a Novartis company

Лечение статинами: как объединить эффективность, безопасность и доступность?

Необходимость применения статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений сегодня не вызывает сомнений. В международных руководствах статины рекомендованы к применению для первичной и вторичной СС профилактики, и те изменения, которые произошли в последних версиях европейских и американских рекомендаций, свидетельствуют о том, что позиции статинов в кардиологии все более укрепляются.

Так, в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/ANA) 2013 г. подчеркивается, что при назначении статинов следует ориентироваться не только на уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и на степень СС риска. Согласно этим рекомендациям статины для первичной и вторичной СС профилактики показаны пациентам с клинически манифестирующим атеросклеротическим СС заболеванием, а также больным сахарным диабетом (СД). При этом американские эксперты не акцентируют внимания на целевых уровнях ОХС и ХС ЛПНП — в качестве единственной цели предложено снижение ХС ЛПНП на 50% при проведении вторичной профилактики и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л. Для большинства клинических ситуаций в руководстве ACC/ANA предложены высокие дозы статинов (табл.). Европейское общество кардиологов и Европейское общество атеросклероза (ESC/EAS, 2011) ориентируют врачей на достижение значений ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или их снижение по меньшей мере на 50% при проведении вторичной профилактики, а также при лечении пациентов с СД в сочетании с другими факторами риска или повреждением органов-мишеней. Для первичной профилактики целевыми являются значения ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (кроме больных с СД и дополнительными факторами риска).

Таблица. Рекомендации ACC/ANA по гипوليцидемической терапии	
	ACC/ANA (2013)
Вторичная профилактика	Высокие дозы статинов. Если снижение ХС ЛПНП на 50% невозможно, то может быть рассмотрен вопрос о назначении комбинации гипوليцидемических препаратов
Непереносимость статинов при вторичной профилактике	Умеренная или низкая доза статинов, рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии
Первичная профилактика при уровне ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л	Высокие дозы статинов, направленные на снижение уровня ХС ЛПНП по меньшей мере на 50%. Если это невозможно, рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии
Первичная профилактика при СД	При СД с высоким риском: высокая интенсивность терапии статинами. При СД с низким риском: умеренная интенсивность терапии статинами
Первичная профилактика. Высокий риск	Суммарный риск осложнений >7,5%: умеренная и высокая интенсивность терапии статинами. Риск СС событий 5-7,5%: умеренная интенсивность терапии статинами

О том, какие рекомендации — европейские (по-прежнему нацеливающие врача на достижение целевых уровней липидов) или американские — более удобны для использования в повседневной клинической практике, можно дискутировать. Но неоспоримым является тот факт, что интенсивная терапия статинами сегодня является предпочтительной тактикой в лечении пациентов высокого и очень высокого риска.

Это убеждение основано на результатах последних исследований и метаанализов, которые показали, что применение современных статинов в высоких дозах не только наиболее эффективно в снижении СС риска, но и безопасно. Согласно результатам метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований с участием 170 тыс. пациентов, принимавших статины в разных дозах с целью первичной и вторичной СС профилактики, интенсивные режимы терапии статинами более эффективны по сравнению с лечением низкими и умеренными дозами. В этом же метаанализе было показано, что дополнительное снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л, начиная с любого исходного уровня, является безопасным и приводит к ежегодному уменьшению риска тяжелых осложнений СС заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов, потребности в реваскуляризации миокарда на 20% (Lancet, 2010). Полученные результаты позволяют предположить, что дальнейшее снижение ХС ЛПНП на 2-3 ммоль/л может приводить к уменьшению риска развития СС заболеваний примерно на 40-50% (Гиляревский С.Р., 2011).

Статины сегодня рассматриваются как одни из наиболее безопасных препаратов, применяемых в кардиологии. Побочные эффекты со стороны мышечной системы на фоне приема статинов развиваются чрезвычайно редко: миопатии в среднем возникают в одном случае на 10 тыс. пролеченных пациентов, рабдомиолиз — в одном случае на миллион. Что касается риска развития СД, то это действительно относится к классовым эффектам статинов, не зависящим от гидро- или липофильности статина или типа метаболизма. Однако на сегодня существует четкая установка, что у больных высокого и очень высокого риска польза от применения статинов намного превышает риск развития СД. Поэтому при существовании высокой вероятности возникновения СД правильной тактикой является не отказ от применения статинов, а осуществление мониторинга уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

В настоящее время не используется термин «гепатотоксичность» при обсуждении влияния статинов на функцию печени. Статины применяются при неалкогольной жировой болезни печени, не противопоказаны пациентам с хроническим гепатитом С, снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Острая печеночная недостаточность при приеме статинов — крайне редкая ситуация. Повышение уровня печеночных ферментов на фоне лечения статинами, которого так часто опасаются украинские врачи, чаще всего носит транзиторный характер и не является показанием к полной отмене статинов. При клинически значимом увеличении уровня печеночных ферментов достаточно снизить дозу статина или временно прекратить прием препарата.

Однако широкое внедрение стратегии интенсивной терапии статинами в Украине затруднено, что в значительной степени обусловлено консервативными взглядами большинства врачей, их опасениями, связанными с риском развития побочных эффектов статинов. Таким образом, статины часто назначаются пациентам высокого и очень высокого риска в неадекватных дозах, и врачи недостаточно настойчивы в своих попытках убедить больных в необходимости длительного приема этих жизненно важных препаратов. Между тем правильный выбор препарата поможет обеспечить не только эффективное снижение уровня ХС ЛПНП до рекомендуемых значений, но и безопасность терапии.

Розувастатин — один из современных статинов, обладающих не только выраженным гипوليцидемическим эффектом, но и хорошо изученным благоприятным профилем безопасности. За 13 лет применения розувастатина в рандомизированных исследованиях и клинической практике доказаны его хорошая переносимость и безопасность при использовании в максимальной дозе 40 мг/сут, а также способность значимо снижать уровень ХС ЛПНП (до 63%) в дозах 5-40 мг/сут. Молекула розувастатина гидрофильна и, следовательно, более селективна по отношению к гепатоцитам, чем к другим тканям. Кроме того, розувастатин оказывает существенно меньшее влияние на синтез холестерина в миоцитах скелетных мышц по сравнению с липофильными аторвастатином, симвастатином и церивастатином, что позволяет считать розувастатин потенциально более безопасным по сравнению с другими препаратами из группы статинов (Затейщиков Д.А., 2004).

Программа клинических испытаний розувастатина GALAXY включает несколько десятков исследований по изучению влияния препарата на липидный спектр, маркеры воспаления и атеросклеротического поражения сосудов, качественные и количественные характеристики атеросклеротических бляшек в сонных и коронарных артериях в различных популяциях больных. В ходе проекта GALAXY и других исследований показана не только эффективность розувастатина в снижении риска развития СС осложнений у разных категорий пациентов, но и его высокая безопасность, в том числе при использовании в максимальной дозе.

Убедительные данные по долгосрочной (18-24 мес) безопасности розувастатина в дозе 40 мг/сут получены в регрессионных исследованиях. В исследовании ASTEROID более 500 пациентов принимали розувастатин в течение 2 лет. На протяжении этого периода более чем трехкратное превышение верхней границы нормы (ВГН) уровней фермента аланинаминотрансферазы было отмечено только у 0,2% больных, а бессимптомное пятикратное повышение ВГН уровня креатинфосфокиназы — у 1,2%. В ходе исследования не выявлено ни одного случая миопатии и рабдомиолиза — осложнений, которых часто опасаются украинские врачи.

Следует помнить, что немногочисленные случаи рабдомиолиза на фоне лечения статинами были связаны

с препаратами, которые метаболизируются преимущественно с участием изоформы CYP3A4 цитохрома P450 — ловастатином, симвастатином и аторвастатином. Препараты, метаболизируемые преимущественно другими изоформами цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19), в том числе розувастатин, характеризуются улучшенной переносимостью.

Розувастатин был одобрен к применению в США после обработки информации в отношении 12 тыс. пациентов, принимавших розувастатин, — в 2 раза больше, чем при регистрации других статинов (W. Insull, 2003). Эксперты Национальной образовательной программы США по холестерину, создающей рекомендации по лечению взрослых, в дополнении к своему Третьему докладу, учитывающему результаты исследований эффективности и безопасности статинов при различных клинических состояниях, сделали вывод о том, что частота развития миопатий (мышечные симптомы + 10-кратное повышение ВГН креатинфосфокиназы) на фоне лечения розувастатином в дозах 10-40 мг/сут не превышает 0,003% случаев. Клинически значимое увеличение уровня аланинаминотрансферазы у больных, принимавших розувастатин в дозах от 10-40 мг/сут, наблюдалось только в 0,2% случаев — такая же частота повышения уровней этого фермента отмечена на фоне терапии аторвастатином, симвастатином и правастатином. При лечении розувастатином не было отмечено ни одного случая развития рабдомиолиза. Авторы аналитической работы сделали вывод, что лечение розувастатином характеризуется наиболее благоприятным соотношением «польза/риск» по сравнению с другими статинами (Brewer H.B., 2003).

Об оптимальном соотношении «польза/риск» при использовании розувастатина свидетельствуют и результаты исследований с участием пациентов с невысоким СС риском. Например, в исследовании JUPITER у здоровых лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП, без факторов риска и с повышенным уровнем С-реактивного белка розувастатин продемонстрировал эффективность в снижении риска СС смерти, инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации миокарда и госпитализаций, связанных с развитием нестабильной стенокардии. При этом частота побочных эффектов у пациентов, принимавших розувастатин, была сопоставимой с группой плацебо.

В еще одном исследовании — METEOR — с участием больных, имеющих гиперхолестеринемию с низким риском ИБС (<10% по Фремингемской шкале 10-летнего риска) и доказанным субклиническим атеросклерозом, терапия розувастатином в течение 2 лет предпринимала увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, являющейся достоверным маркером атеросклеротического поражения сосудов. В группе плацебо было отмечено увеличение ТКИМ.

Недавний сравнительный анализ безопасности розувастатина с другими статинами был проведен в рамках фармакоэпидемиологической программы с использованием национальных баз данных (200 тыс. пациенто-лет). Установлено, что частота случаев развития рабдомиолиза, миопатий, острой почечной и острой печеночной недостаточности на фоне лечения розувастатином не отличалась от таковой при использовании других статинов (Rodriguez G., Herings R., Johansson S., 2010).

В настоящее время предпочтительными препаратами для проведения интенсивной гипوليцидемической терапии считаются розувастатин и аторвастатин. Что касается симвастатина, то этот препарат рекомендован FDA для использования в максимальной дозе 80 мг/сут только у пациентов, которым уже назначали такую дозу без развития побочных эффектов, что связано с получением данных о повышении риска развития миопатий на фоне применения этого препарата. В остальных случаях рекомендовано назначение симвастатина в низких и умеренных дозах.

Таким образом, розувастатин — препарат выбора для ведения большинства пациентов высокого и очень высокого риска, у которых необходимо обеспечить выраженный гипوليцидемический эффект и безопасность лечения. Не менее важным моментом является доступность терапии качественным, эффективным и безопасным статином. Для этого врач может рекомендовать большое генерический препарат, производитель которого вызывает доверие и хорошо известен в нашей стране. Розувастатин Сандоз® — именно такой препарат, и благодаря программе увеличения доступности лекарственных средств, осуществляемой компанией «Сандоз», цена на него сегодня снижена на 30%. Этот шаг — свидетельство социальной ответственности компании-производителя, стремящейся к обеспечению доступности качественной медицинской помощи для всех слоев населения Украины.

Подготовила Наталья Очеретяная

37



V НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ СЕМІНАР
«ДНІ АРИТМОЛОГІЇ В КИЄВІ»
21-22 листопада 2013 року

Диагностика и лечение желудочковых аритмий I степени

Главный специалист МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Олег Иосифович Жаринов представил доклад, посвященный вопросам диагностики желудочковых тахикардий (ЖТ).



— Прежде чем определить тактику лечения пациента с пароксизмальной тахикардией, следует определить механизм аритмии (автоматическая или реципрокная), оценить ее течение (пароксизмальная, постоянная, обратимая), длительность (пробежки, нестабильная, стойкая), а также прогноз (доброкачественная, потенциально злокачественная, злокачественная).

Большое значение имеет определение морфологии ЖТ: мономорфная, полиморфная или возникающая на фоне удлинения интервала QT. Так, в случае мономорфной ЖТ назначаются новокаиномид или амиодарон. Основой лечения пациентов с полиморфной ЖТ и удлиненным интервалом QT является кардиостимуляция и назначение электролитов (магния и калия). У пациентов с полиморфной ЖТ без удлиненного интервала QT лечение преимущественно включает бета-блокаторы, лидокаин и амиодарон.

Для того чтобы оценить перспективы остановки мономорфной ЖТ и ее лечения с помощью катетерных процедур, необходимо знать, на фоне какого заболевания возникла ЖТ, и самое главное — определить локализацию ее источника. Сделать предположение о локализации источника ЖТ можно на основании результатов электрокардиографии (ЭКГ) (например, по смещению электрической оси сердца). Точную информацию о локализации источника ЖТ мы можем получить только при проведении электрофизиологического картирования.

Тактика ведения пациентов с полиморфной ЖТ зависит от этиологии аритмии, а также от длительности интервала QT. Очень важна своевременная диагностика ЖТ с удлиненным корригированным интервалом QT (>500 мс) по типу «пируэт», которые часто выявляются случайно при Холтеровском мониторинге ЭКГ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или сердечной недостаточностью (СН). Следует отметить, что наличие ЖТ, ассоциированной с эпизодами острой ишемии миокарда, является основанием для проведения коронарографии и дальнейшей реваскуляризации миокарда, которая, предположительно, может повлиять на прогноз таких больных.

При отсутствии удлинения интервала QT наиболее распространенными причинами возникновения полиморфной ЖТ являются ишемия или перенесенный инфаркт миокарда (наличие рубца). Гораздо реже мы сталкиваемся с синдромом Бругада и катехоламинергической полиморфной ЖТ. Основой диагностики синдрома Бругада, безусловно, являются изменения ЭКГ. Однако следует учитывать и такие важные критерии, как наличие полиморфной ЖТ, частые синкопе, индукция ЖТ,



Дни аритмологии в Киеве

21-22 ноября 2013 г. в ГУ «Институт сердца МЗ Украины» (г. Киев) состоялся V научно-практический семинар «Дни аритмологии в Киеве», в ходе которого обсуждались наиболее актуальные вопросы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца.

семейный анамнез внезапной смерти в возрасте до 40 лет, эпизоды ночного апноэ.

У пациентов с ЖТ и синдромом Бругада I типа (классическим) единственным методом профилактики внезапной смерти является имплантация кардиовертера дефибриллятора (КД).

Катехоламинергическая полиморфная ЖТ является одной из причин внезапной смерти у лиц молодого возраста при занятиях спортом и больших физических нагрузках. Очевидно, в этих случаях следует не только назначать антиаритмические препараты (ААП), но и рассмотреть вопрос об установке КД.

Показаниями I класса к установке КД согласно международным рекомендациям являются:

- вторичная профилактика после эпизодов внезапной остановки сердца, фибрилляции желудочков (ФЖ) или стойкой ЖТ, синкопе неизвестного генеза;
- высокий риск внезапной смерти, обусловленный наличием удлиненного интервала QT, синдрома Бругада, гипертрофической кардиомиопатии;
- инфаркт миокарда (≥ 40 дней) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 30-40\%$ и функциональным классом (ФК) по NYHA II-III;
- наличие дилатационной кардиомиопатии, ФК по NYHA II-III, ФВ $\leq 30-35\%$.

В целом, лечение ЖТ в наибольшей степени показано пациентам с клинически значимыми нарушениями ритма, ухудшающими прогноз.

Профессор кафедры семейной медицины Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, руководитель Вольнского областного центра кардиоваскулярной патологии и тромбозиса, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Ягенский в выступлении осветил вопросы стратификации риска и лечения ЖТ.



— Специфические маркеры риска внезапной смерти у пациентов с ЖТ на сегодня не определены, поэтому сохраняют актуальность факторы, не связанные непосредственно с нарушением ритма: ФВ при СН, структурные изменения в ЛЖ, наличие ишемических событий и, в определенной степени, возраст. Эти факторы были определены в ходе крупных клинических и популяционных исследований, их роль отражена в классификации ЖТ по J.T. Bigger. Согласно этой классификации ЖТ по прогностической значимости делятся на опасные (фибрилляция желудочков — ФЖ, стойкая тахикардия), потенциально опасные и неопасные (к последним двум категориям относятся экстрасистолы и эпизоды нестойкой тахикардии). Таким образом главным критерием разделения ЖТ на потенциально опасные и неопасные является не характер аритмии, а структурные изменения в сердце, в первую очередь гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), дилатация ЛЖ, рубцовые изменения.

Соответственно, тактику лечения пациентов с ЖТ определяет не только наличие, характер и прогностическое значение нарушения ритма, но и состояние сердечно-сосудистой системы в целом. Это в полной мере относится и к выбору ААП. При наличии структурных изменений в сердце основными препаратами для лечения пациентов с ЖТ являются бета-блокаторы, амиодарон, антиаритмические препараты (например, базовая терапия СН, артериальной гипертензии — АГ), другие ААП в этих ситуациях противопоказаны. При отсутствии структурных изменений в сердце выбор ААП более широк, включая антиаритмики I класса.

Возможности стратификации риска у пациентов с ЖТ профессор А.В. Ягенский продемонстрировал на примере клинических случаев, которые обсуждались путем интерактивного голосования.

Клинический случай № 1

Пациент М., 45 лет, с контролируемой АГ, жалобами на периодические (2-3 раза в неделю) перебои в работе сердца. На ЭКГ зарегистрированы одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ).

? С какого исследования следует начинать обследование этого пациента?

1. Мониторирование ЭКГ по Холтеру
2. Эхокардиография (ЭхоКГ)
3. «Событийное» мониторирование
4. Гормоны щитовидной железы
5. Проведение теста с нагрузкой
6. Выполнение коронарографии

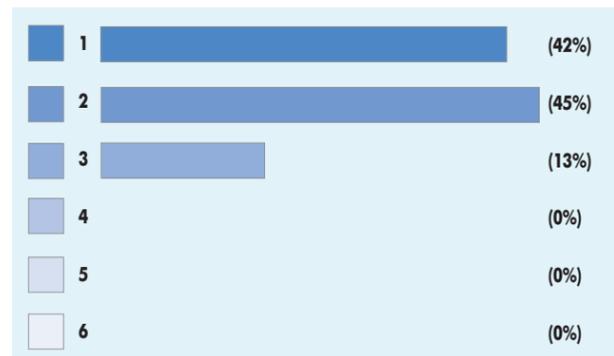


Рис. 1. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А. Я.: правильные ответы — холтеровское мониторирование и ЭхоКГ — получены, соответственно, в 42 и 45% случаев. Первоочередной задачей в данной ситуации является проведение ЭхоКГ как метода, позволяющего определить причину нарушения ритма и ответить на вопрос, насколько активным должно быть лечение.

В стационаре пациенту проведена ЭхоКГ, обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ. Результаты теста с нагрузкой негативные, что свидетельствует об отсутствии активной ишемии; выявлены одиночные экстрасистолы при осуществлении мониторинга ЭКГ по Холтеру. Гормоны щитовидной железы в норме.

? Выбор тактики ведения пациента.

1. Тщательный контроль за частотой экстрасистол в домашних условиях
2. Терапия АГ
3. Лечение аритмии



Рис. 2. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А. Я.: большинство (77%) участников голосования дали правильный ответ — ведение этого пациента следует начинать с лечения АГ с применением бета-блокаторов. Тщательный контроль за частотой экстрасистол в домашних условиях является в этом случае неоправданной тактикой, поскольку результаты контроля не предоставят дополнительной полезной информации, но в то же время увеличат уровень тревоги пациента. Поскольку у пациентов без структурных изменений в сердце ЖЭ не имеют прогностического значения, то лечение аритмии в данной ситуации нецелесообразно.

Клинический случай № 2

Пациент П., 55 лет, с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП; на протяжении последних 5 лет), с СН (функциональный класс II-III по NYHA), ФВ 34%. Получает эналаприл в дозе 15 мг/сут, бисопролол 7,5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут и фуросемид. Последние 2 мес предъявляет жалобы на частую экстрасистолию, которая плохо переносится, и кратковременные приступы сердцебиений длительностью до 1 мин.

? Какое обследование следует назначить в первую очередь такому пациенту?

1. ЭхоКГ
2. Мониторирование ЭКГ по Холтеру
3. Исследование уровня электролитов крови
4. Исследование уровня натрийуретического пептида
5. Проведение теста с физической нагрузкой

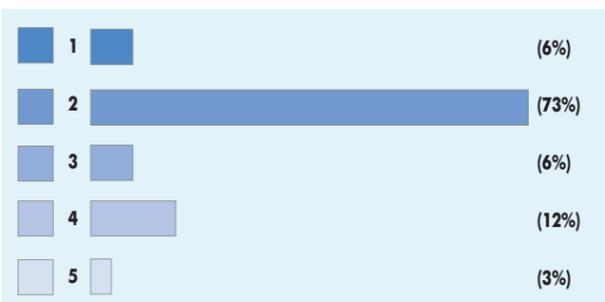


Рис. 3. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: учитывая наличие диагноза ДКМП, результаты повторного ЭхоКГ будут для врача малоинформативны. Поскольку нарушение ритма возникло на фоне приема диуретика, целесообразным является исследование уровня электролитов крови. Безусловно, мониторинг ЭКГ по Холтеру и повторную ЭхоКГ также следует включить в план обследования.

Согласно результатам исследований, проведенных в стационаре, уровень электролитов оказался в норме. Во время мониторинга ЭКГ по Холтеру зарегистрированы ЖТ – в основном элементы пробежек, стойкие эпизоды ЖТ не выявлены.

? Какое лечение следует выбрать для профилактики внезапной смерти у пациента?

1. Бета-блокатор
2. Амиодарон
3. Пропафенон
4. Соталол
5. Имплантируемый КД (ИКД)

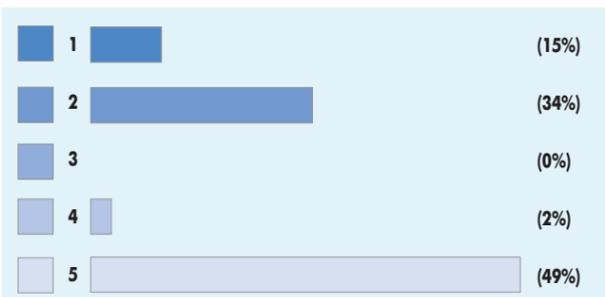


Рис. 4. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: 49% участников голосования ответили правильно – такому больному показан имплантируемый КД. Пропафенон относится к ААП I класса, для которых доказано негативное влияние на прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В исследовании SWORD показано увеличение риска смерти у пациентов, которые перенесли ИМ, с наличием СН или ФВ <40% при применении d-соталола, поэтому к вопросу использования соталола у таких больных следует подходить крайне осторожно. В исследовании CAST продемонстрировано отрицательное влияние ААП I C класса (флекаинид, этазинин) на смертность у больных после ИМ. Единственным ААП, который не ухудшал прогноз у пациентов с СН, является амиодарон. Однако и этот препарат проигрывает в сравнении с ИКД, для которого доказано достоверное влияние на выживаемость больных с СН II-III класса по NYHA и ФВ <35% (исследование SCD-HeFT). В соответствии с современными рекомендациями по установке водителей ритма и проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, пациенту показана имплантация КД.

? Необходимо ли такому пациенту после установки имплантируемого КД при сохранении симптомов аритмии назначать ААП, если да, то какой препарат выбрать?

1. Амиодарон
2. Пропафенон
3. Соталол
4. Бета-адреноблокатор

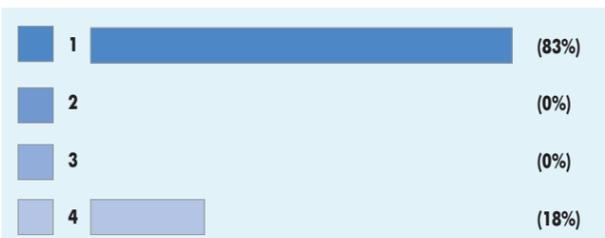


Рис. 5. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: назначение ААП при сохранении симптомов аритмии оправданно. Поскольку у больного имеются выраженные структурные изменения в сердце, то ему противопоказаны все ААП, кроме амиодарона и бета-блокатора. Учитывая, что пациент уже получает бисопролол в дозе 7,5 мг/сут, нет оснований полагать, что увеличенные дозы препарата обеспечат необходимый эффект. Целесообразно добавить амиодарон, контролируя ход лечения.

Клинический случай № 3

Пациент Б., 58 лет, с ИМ с подъемом ST (ИМПST) передней локализации, госпитализированный через 1,5 ч после появления симптомов. ФЖ зарегистрирована через 15 мин после госпитализации, успешно проведена дефибриляция. Во время выполнения тромболитической терапии (ТЛТ) наблюдались частые ЖЭ и пробежки ЖТ, которые оценили как реперфузионные. Через 3 ч после проведения ТЛТ регистрировались только одиночные ЖЭ.

? Как следует осуществлять профилактику нарушенного ритма у такого больного в палате интенсивной терапии (ПИТ)?

1. Инфузия лидокаина
2. Внутримышечное введение лидокаина через 6 ч
3. Инфузия амиодарона
4. Дигоксин внутривенно
5. «Поляризующая» смесь
6. Бета-блокаторы

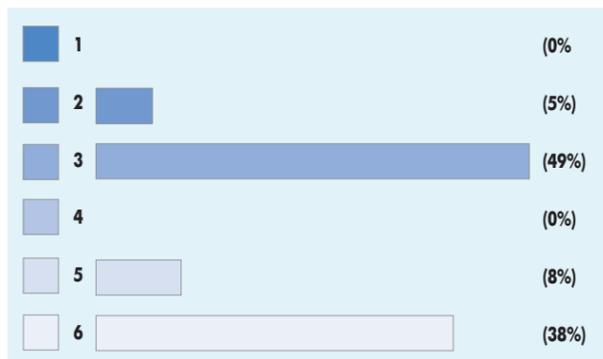


Рис. 6. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: в большинстве случаев (49%) дан правильный ответ – для профилактики возникновения аритмий в ПИТ такому больному показана инфузия амиодарона. Бета-блокаторы назначают пациентам с СН независимо от наличия или отсутствия ФЖ в соответствии со стандартами лечения. Однако профилактическая инфузия амиодарона и бета-блокатора в данной ситуации нецелесообразна – такая тактика может быть рассмотрена после осуществления успешной реанимации, тогда как у этого пациента проведена успешная дефибриляция. Что касается поляризующей смеси, то результаты анализа исследований OASIS 6 и GREAT-ECLA с достаточно большим количеством пациентов с ИМПST (почти 23 тыс.) показали, что введение глюкозо-инсулин-кальциевой смеси не оказывает влияния на выживаемость (R. Diaz, 2007).

Применение дигоксина, согласно современным стандартам ведения пациентов с ОКС, противопоказано в связи с высоким риском возникновения желудочковых аритмий (ЖА). Использование лидокаина у пациентов с ОКС не рекомендовано, поскольку наряду с уменьшением вероятности развития ФЖ/ЖТ возрастает риск смерти (вероятно, за счет брадикардий). Однако в рассматриваемом клиническом случае ответ по поводу применения лидокаина может быть не однозначным, так как пациент перенес ФЖ.

? Какое обследование следует назначить пациенту перед выпиской?

1. ЭхоКГ
2. Мониторирование ЭКГ по Холтеру
3. Тест с нагрузкой
4. Коронарография
5. Все перечисленные обследования

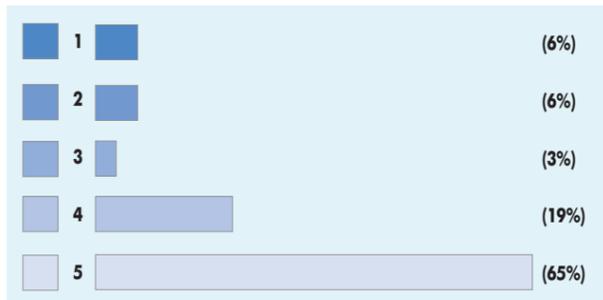


Рис. 7. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: «все перечисленные обследования» – правильный ответ, который дали 65% врачей. Следует отметить, что после удачного ТЛТ коронарографию необходимо провести на протяжении первых суток после процедуры; более позднее проведение этого исследования также целесообразно для выбора дальнейшей тактики независимо от результатов нагрузочного теста.

? Какой метод лечения следует выбрать для профилактики фатальных аритмий у такого пациента после выписки?

1. ИКД
2. Амиодарон
3. Бета-блокатор
4. Амиодарон + бета-блокатор

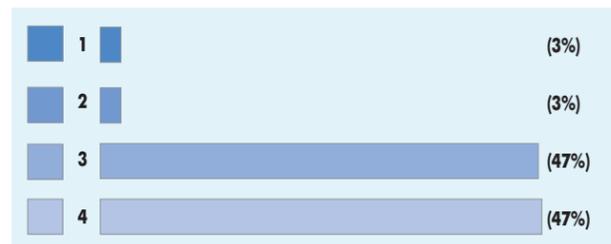


Рис. 8. Результаты интерактивного голосования

Комментарий А.Я.: с одной стороны, ЖТ ухудшает прогноз пациентов с ОКС, с другой – показано, что риск внезапной смерти у таких больных зависит от времени появления эпизодов ЖТ. В исследовании В.М. Scirica и соавт. (2010) показано, что ЖТ и даже ФЖ, которые возникали в первые 48 ч развития ОКС не имели прогностического значения. Несмотря на то что частота аритмий в этот период наиболее высокая, они в меньшей мере влияют на прогноз по сравнению с аритмиями, возникающими спустя 48 ч от развития ОКС. Таким образом, в данной ситуации достаточно назначить пациенту бета-блокатор в адекватной дозе.

Лечение пациентов с фибрилляцией предсердий

Академик НАМН Украины, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Георгий Викторович Дзяк особое внимание уделил вопросам проведения радиочастотной абляции (РЧА) при фибрилляции предсердий (ФП). РЧА является наиболее перспективным и стремительно развивающимся методом лечения этого заболевания. Эффективность РЧА при пароксизмальной и персистирующей ФП составляет 60-95%. Различные методы абляционной терапии постоянной формы ФП помогают восстановить ритм у 65-80% больных.



Академик Г.В. Дзяк подчеркнул, что выбор между антиаритмической терапией и абляцией левого предсердия, а также выбор ААП для контроля ритма у пациентов с ФП зависит от наличия/выраженности структурного заболевания сердца и формы ФП (рис. 9).

Актуальным вопросом сегодня является правильный отбор пациентов с ФП для проведения РЧА.

О критериях эффективности РЧА в лечении ФП рассказал профессор О.И. Жаринов, отметив, что для постановки вопроса о проведении абляции следует объективно оценить течение ФП и убедиться в том, что частота и тяжесть пароксизмов ФП оправдывает проведение вмешательства, которое само по себе может привести к фиброзу миокарда.

Пациенты с постоянной формой ФП не относятся к категории больных, у которых целесообразно поведение РЧА. Данную процедуру следует рассмотреть у лиц с синусовым ритмом, пароксизмальной формой ФП, молодого или относительно молодого возраста, с небольшим размером левого предсердия и неудачным опытом лечения ААП. При этом важно правильно трактовать достигнутые на фоне терапии ААП результаты: назначение ААП можно расценивать как неэффективное в случае отсутствия эффекта при приеме адекватных доз препаратов и использовании их комбинаций (амиодарон с бета-блокаторами и т.д.). При снижении частоты пароксизмов с ежедневных до 2 приступов в мес применение ААП следует расценивать как удачное.

Если пациент отвечает всем вышеперечисленным критериям, настроен на проведение РЧА, и наличие у него ФП оказывает серьезное влияние на качество жизни, существует большая вероятность того, что процедура абляции станет для него единственной реальной возможностью улучшения качества жизни, повышения эффективности ААП в случае продолжения их приема и увеличения периода до формирования постоянной формы ФП.

Профилактика тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП

Академик Г.В. Дзяк отметил в своем выступлении, что ФП – заболевание, сопряженное с высокой вероятностью развития инсульта, и степень риска в значительной степени зависит от длительности ФП. Важным аспектом ведения пациентов с ФП является антитромботическая

Продолжение на стр. 36.

Дні аритмології в Києві

Продолжение. Начало на стр. 34.

терапия с использованием антикоагулянтов, которая рекомендована таким больным с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, исключая лиц с низким риском развития данных состояний или с противопоказаниями к применению антикоагулянтов. Антикоагулянтная терапия не показана пациентам с неклапанной ФП в возрасте до 65 лет с низким риском инсульта (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc).

Таким образом, решение о назначении антикоагулянтов при ФП должно быть основано на оценке риска тромбоэмболий, а не на типе, частоте, длительности или клинических симптомах аритмии.

Колоссальным шагом вперед в современной фармакотерапии стало внедрение в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют ряд преимуществ перед варфарином, таких как простота применения и более высокая безопасность. Однако не все аспекты использования НОАК у пациентов с ФП на сегодня полностью изучены. Так, доказательную базу эффективности и безопасности НОАК у таких больных перед изоляцией легочных вен имеет в настоящее время только прямой ингибитор тромбина дабигатран, тогда как для ингибиторов Ха фактора не накоплено достаточного количества данных по их использованию перед катетерной абляцией. В стадии изучения находится возможность применения НОАК при пороках сердца, искусственных клапанах сердца, беременности. Кроме того, при назначении НОАК следует учитывать множество других важных моментов, одним из которых является взаимодействие с препаратами, часто применяемыми у пациентов с ФП (табл.).

Кроме препаратов, указанных в таблице, пациенты с ФП нередко принимают антиагреганты. Сочетание одного из антиагрегантов с НОАК (как и при комбинированном приеме с варфарином) повышает риск кровотечений минимум на 60%, а одновременное назначение двойной антитромбоцитарной терапии и антикоагулянта увеличивает риск кровотечений в 2 раза. (EHRA, 2013). К нерешенным проблемам в области применения НОАК относится более высокий по сравнению с варфарином риск негативных последствий при пропуске дозы, что следует учитывать при выборе препарата у пациентов с плохой приверженностью к лечению. Отсутствие антидотов для большинства НОАК и не до конца изученные возможные лекарственные взаимодействия через систему Р-гликопротеина и CYP3A4 являются дополнительным поводом для врачей обратить внимание на то, что следует вдумчиво подходить к использованию этих лекарственных средств у каждого конкретного пациента.

Альтернативой длительной антикоагулянтной терапии при ФП может быть установка устройства Watchman Device для окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) – процедуры, которая в исследовании PROTECT AF продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с применением варфарина в снижении риска развития инсульта. Кроме того, возможность отмены варфарина означала уменьшение вероятности возникновения кровотечений, связанных с длительной антикоагулянтной терапией.

Профессор О.И. Жаринов напомнил историю развития антикоагулянтной терапии при ФП, которая достаточно быстро эволюционировала на протяжении последних 12 лет. Так, в 2001 году, когда для оценки риска инсульта у пациентов с ФП была предложена шкала CHADS (2), назначенные антикоагулянтной терапии зависело от ответа на вопрос – достаточно ли высока степень риска развития инсульта для использования данного вида лечения. В 2010 г. идеология антикоагулянтной терапии у больных с ФП изменилась: согласно современным представлениям, использование пероральных антикоагулянтов целесообразно у большинства таких пациентов, что и отражено в усовершенствованной шкале риска CHA₂DS₂-VASc, в соответствии с которой часть больных с ФП, имеющих 1 балл по шкале риска CHADS (низкая степень риска, отсутствие необходимости использования антикоагулянтов), приобретают 2 и более баллов, следовательно, переходят в категорию более высокого риска и нуждаются в назначении антикоагулянтов. **Шкала CHA₂DS₂-VASc по сравнению с ранее принятой шкалой отличается более жесткими показаниями к применению антикоагулянтов, большим количеством факторов риска и ориентирует врачей прежде всего на поиск пациентов, не нуждающихся в назначении антикоагулянтов.**

Для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП существуют три принципиальных показания: подготовка к кардиоверсии при персистирующей форме

ФП; постоянная профилактика при постоянной форме ФП или после кардиоверсии; особые ситуации (лечение декомпенсации кровообращения), при которых ФП является дополнительным основанием для назначения антикоагулянтных препаратов.

В современных рекомендациях предложены два варианта ведения больных с ФП с точки зрения проведения антикоагулянтной терапии. Один из них основывается на использовании чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ), которая обеспечивает визуализацию УЛП – основного источника тромбов у пациентов с ФП – и позволяет ускорить кардиоверсию в случае отсутствия тромба. При наличии тромба в УЛП осуществляют лечение антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0) и повторяют ЧП ЭхоКГ. В клиниках, не имеющих возможности проводить ЧП ЭхоКГ, допускается применение другой стратегии, подразумевающей назначение 3-недельной стандартной антикоагулянтной терапии. Это позволяет при относительно небольших рисках подготовить пациента к плановой кардиоверсии, после которой назначают пожизненное лечение пероральными антикоагулянтами.

У больных с ФП, кроме определения тромба в УЛП, целесообразным является определение других маркеров тромбообразования: степени выраженности феномена спонтанного контрастирования в полости и УЛП; параметров, которые оцениваются с помощью метода тканевой доплерографии (показателей максимальной и средней скорости изгнания крови из УЛП, максимальной скорости наполнения кровью УЛП, выраженности митральной и трикуспидальной регургитации). Следует также помнить, что изолированные тромбы в УЛП встречаются крайне редко – как правило, одновременно удается обнаружить и тромбы в ушке правого предсердия. **Таким образом, вопросы тромбопрофилактики у пациентов с ФП в настоящее время рассматриваются не только с точки зрения снижения риска ишемического инсульта, но и профилактики тромбоэмболических осложнений со стороны малого круга кровообращения.**

Назначение антикоагулянтной терапии тесно связано с вопросами профилактики кровотечений – с этой целью разработана шкала риска кровотечений HAS-BLED, которая представлена в современных европейских рекомендациях. **Важно понимать, что оценка риска кровотечений осуществляется для того, чтобы иметь возможность своевременно контролировать факторы риска и обеспечивать безопасность антикоагулянтной терапии в особых клинических ситуациях, например, у пациентов с ОКС, при наличии сопутствующих заболеваний, снижении функции почек, выборе дозы современного перорального антикоагулянта.** Не следует использовать шкалу HAS-BLED для определения показаний к назначению антикоагулянтов: главным аргументом при решении этого вопроса у пациентов с ФП должны быть результаты оценки риска развития ишемического инсульта. Таким образом, шкала HAS-BLED – эффективный инструмент для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП, который разработан для того, чтобы настроить врача на контроль процесса лечения, но не для поиска причин для отказа от антикоагулянтной терапии.

О том, что причины для отказа от этого жизненно важного вида лечения находятся достаточно часто, свидетельствуют данные международного регистра REALISE-AF, организованного с целью изучения ситуации в области терапии ФП, в котором принимали участие украинские клинические центры. Согласно этим данным, в нашей стране антикоагулянтная терапия пациентам с ФП, нуждающимся в приеме этих препаратов, назначается только в 30% случаев (в мире в 50% случаев). Практический опыт подсказывает, что даже эти цифры являются слишком оптимистичными по сравнению с реальными. Обзорное исследование REALISE-AF обозначило еще одну проблему: несоответствие схем антикоагулянтной терапии и степени риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Так, достаточно часто этим больным не назначают антикоагулянты при высокой степени риска и наоборот – применяют при отсутствии показаний. В то же время врачи не учитывают, что антикоагулянты могут вполне назначаться в отдельных ситуациях, когда эти препараты не показаны для длительного приема ввиду низкого уровня риска тромбоэмболий, но необходимы в период проведения электрической кардиоверсии. В целом, можно констатировать существенные пробелы в области имплементации современных рекомендаций по тромбопрофилактике у пациентов с ФП.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

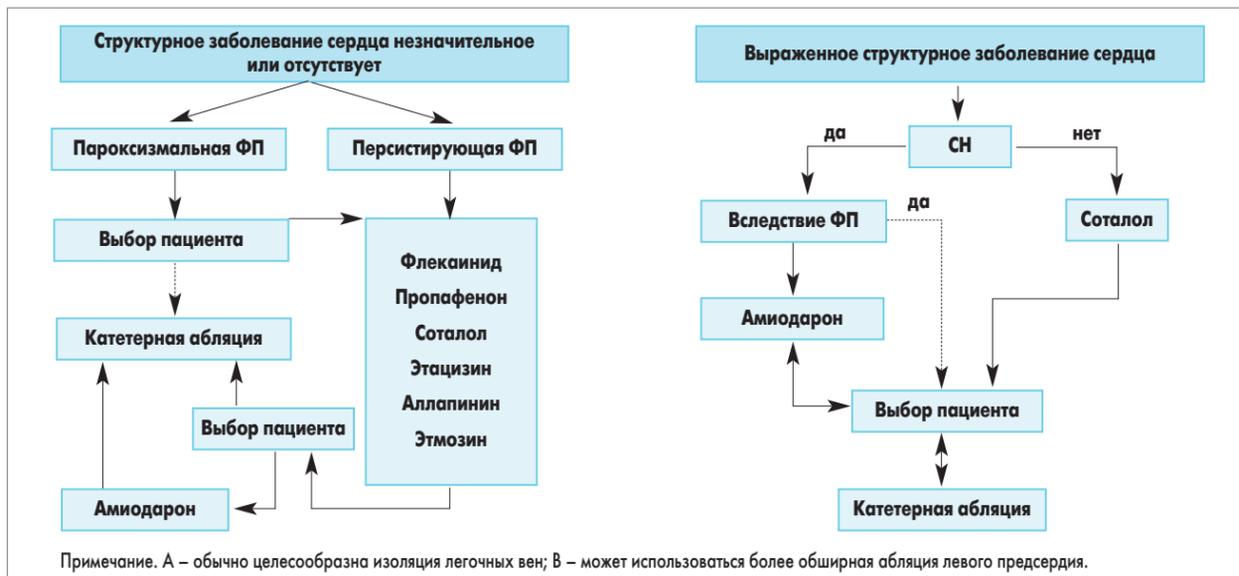


Рис. 9. Выбор антиаритмической терапии и/или абляции левого предсердия для контроля ритма при ФП

Таблица. Лекарственные взаимодействия НОАК (адаптировано из EHRA Europe (2013))				
Препарат	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
Антациды	-12-30%	Нет данных	Не влияет	Не влияет
Аторвастатин	+18%	Нет данных	Не влияет	Не влияет
Дигоксин	не влияет	Нет данных	Не влияет	Не влияет
Верапамил	+12-180%; уменьшить дозу Принимать одновременно	Нет данных	+53%; уменьшить дозу	Незначительное влияние
Дилтиазем	+50%	+40%	Нет данных	Незначительное влияние
Хинидин	+12-60%	Нет данных	+80%; уменьшить дозу	Незначительное влияние
Амиодарон	+70-100%	Нет данных	Не влияет	Незначительное влияние
Дронедарон		Нет данных	+88%; уменьшить дозу	Не влияет

Лечение артериальной гипертензии: для каждой задачи есть решение

28-30 мая в г. Одессе состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», в ходе которой обсуждались проблемы и современные направления ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) посвятила выступление проблемам профилактики cerebrovascularных осложнений у больных с АГ.



Профилактика cerebrovascularных осложнений у пациентов с АГ – важная задача, которая становится особенно актуальной с возрастом. У больных с факторами риска развития cerebrovascularных осложнений (пожилой возраст, высокий уровень артериального давления (АД), семейный анамнез и т.д.) оправдано назначение комбинированной антигипертензивной терапии уже на старте лечения. Согласно современным европейским рекоменда-

циям, комбинация антигипертензивных препаратов у таких больных должна включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибитор АПФ (ИАПФ) или сартан. В качестве второго компонента комбинации целесообразно использовать блокаторы кальциевых каналов (БКК), которые продемонстрировали в клинических исследованиях выраженные церебропротекторные и антиатеросклеротические свойства. Эффективность комбинации ИАПФ и БКК в снижении риска смерти, сердечно-сосудистых событий, в том числе инсультов, у пациентов с АГ была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях. Влияние данной комбинации на эластические свойства артерий особенно важно для пожилых больных с длительно текущей АГ, учитывая, что возраст и повышенное АД – основные факторы, способствующие повышению жесткости артериальной стенки и ухудшению прогноза.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании Syst-Eur (Systolic hypertension in Europe; 1997 г.) с участием пациентов (n=4695) в возрасте 60 лет и старше с изолированной систолической АГ и высоким уровнем систолического АД (160–219 мм рт. ст.) было показано, что терапия на основе БКК нитрендипина, к которому при необходимости добавляли ИАПФ эналаприл, способствовала уменьшению риска инсульта на 42% по сравнению с приемом плацебо. В целом, по результатам Syst-Eur подсчитано, что лечение 1000 пациентов с АГ на протяжении 5 лет при помощи БКК нитрендипина в качестве первой линии терапии с последующим добавлением ИАПФ эналаприла и диуретика позволяет предупредить 29 случаев инсульта.

Ретроспективный анализ исследования Syst-Eur (2002 г.) показал, что у пациентов, получавших нитрендипин в дозе 10–40 мг/сут, частота развития деменции снизилась на 55%. На основании этих результатов сделан вывод, что лечение нитрендипином в течение 5 лет будет способствовать предотвращению развития 19–20 случаев деменции на 1 тыс. пациентов с АГ. Данные, указывающие на возможность уменьшения риска развития деменции на фоне терапии нитрендипином, чрезвычайно важны, учитывая, что повышенное АД способствует ускоренному прогрессированию нейродегенеративных процессов и более быстрой их клинической манифестации. Более того, была установлена прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция (Morgan et al., 2001).

Следует отметить, что уменьшение риска развития деменции не является классическим эффектом БКК. Данный эффект обусловлен способностью некоторых представителей этого класса снижать транспорт через гематоэнцефалический барьер бета-амилоида – белка, составляющего основу синильных бляшек в сосудах головного мозга, которые играют важную роль в развитии болезни Альцгеймера. Способность влиять на транспорт и клиренс бета-амилоида наиболее выражена у нитрендипина и отсутствует у амлодипина, фелодипина, исрадипина и нифедипина. Применение нитрендипина способствует увеличению синтеза в головном мозге нейротрансмиттеров, количество которых снижается при деменции, предотвращению нарушений регуляции тока внутриклеточного кальция, уменьшению риска кальций-опосредованного повреждения нейронов головного мозга. Кроме того, нитрендипин обладает высокой вазоселективностью, обуславливающей выраженную дилатацию периферических сосудов и связанный с этим длительный антигипертензивный эффект. Благодаря особенностям фармакокинетики, плавному началу и большой продолжительности действия нитрендипин может применяться 1 раз в сутки.

Вторым шагом комбинированной антигипертензивной терапии, обеспечившей в исследовании Syst-Eur выраженное нейропротекторное действие, был эналаприл – хорошо изученный в рандомизированных исследованиях и клинической практике ИАПФ, который неоднократно демонстрировал влияние на риск развития осложнений при АГ. Этот препарат добавляли при необходимости к лечению нитрендипином, и сочетание органопротекторных свойств двух препаратов, по-видимому, способствовало реализации особых эффектов, связанных не только со снижением АД.

Фиксированная комбинация нитрендипина и эналаприла была реализована в создании препарата Энеас (эналаприл 10 мг + нитрендипин 20 мг). Выбор составляющих для этой комбинации основан на результатах исследования Syst-Eur. При разработке препарата Энеас проанализированы различные варианты соотношения доз нитрендипина и эналаприла для подбора наилучшей комбинации с точки зрения эффективности и безопасности. С этой целью проведено двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с факториальным дизайном «4х4»; из 16 возможных вариантов комбинация эналаприл 10 мг + нитрендипин 20 мг показала наибольшее снижение диастолического АД (на 14 мм рт. ст.) и значительное снижение систолического АД (на 16,9 мм рт. ст.).

Однократный режим приема лекарственного средства, обеспечивающий равномерный выраженный антигипертензивный эффект на протяжении суток, особенно важен и удобен для пожилых пациентов, для которых характерна высокая вариабельность АД в течение суток. В исследовании с 24-часовым амбулаторным мониторингом АД на фоне лечения препаратом Энеас изучали соотношение его максимальной и минимальной эффективности в течение суток. Согласно полученным результатам, при применении данного лекарственного средства 80% от его максимальной антигипертензивной эффективности сохраняется даже на момент минимальной активности действующих веществ.

Влияние Энеаса на снижение АД оценивали на основании результатов лечения более 21 тыс. пациентов с АГ в рамках системы первичной медицинской помощи в Австрии, Испании, Германии. Показаны эффективность фиксированной комбинации нитрендипина и эналаприла в уменьшении систолического и диастолического АД, а также благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата. Результаты фармакоэкономического исследования, проведенного в этих странах, продемонстрировали, что при приеме комбинированного препарата Энеас соотношение стоимости/эффективности является самым низким.

Таким образом, Энеас – лекарственное средство, имеющее особые свойства, которые позволяют не только эффективно снижать АД на протяжении 24 ч, но и предупреждать cerebrovascularные осложнения при длительно текущей АГ. Энеас может быть препаратом выбора во многих клинических ситуациях:

- у лиц с длительно существующей АГ, не контролируемой монопрепаратами в высоких дозах или любой другой антигипертензивной комбинацией;
 - в качестве стартовой терапии у пациентов с АД >160/100 мм рт. ст. или высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в быстрой нормализации АД;
 - у больных пожилого возраста с изолированной систолической АГ;
 - в случаях необходимости применения метаболически нейтральной антигипертензивной комбинации;
 - у пациентов с сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек, нуждающихся в эффективном контроле АД.
- Правильный выбор антигипертензивной комбинации у больных АГ с высоким риском cerebrovascularных осложнений помогает снизить риск развития инсультов и деменции – об этом всегда следует помнить практическим врачам.

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль рассмотрела вопросы лечения резистентной АГ (РАГ) с точки зрения современных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH) 2013 года.



Резистентная гипертензия – одна из причин неэффективного антигипертензивного лечения. РАГ ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений и чаще всего выявляется у пациентов с СД, избыточной массой тела и поражением почек. Согласно определению, данному в рекомендациях ESC/ESH 2013 года, АГ следует рассматривать как резистентную к лечению в случае, если терапевтическая стратегия,

включающая изменение образа жизни в сочетании с использованием адекватной антигипертензивной терапии (два препарата разного механизма действия в достаточных дозах + диуретик), не обеспечивает снижение АД <140/90 мм рт. ст. По данным европейских исследований, РАГ диагностируют у 5–30% пациентов с АГ, однако истинную РАГ у этих больных констатируют только в 10% случаев. Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев отсутствие необходимого эффекта на фоне антигипертензивного лечения обусловлено не истинной РАГ, а другими причинами, которые возможно устранить.

Широко распространенной причиной неэффективного лечения АГ является неадекватная антигипертензивная терапия.

Упрощение схемы терапии или, напротив, назначение дополнительных препаратов или корректировка их доз в большинстве случаев приводят к улучшению контроля АД. Важным моментом в оптимизации антигипертензивного лечения у пациентов с неудовлетворительным контролем АД является правильный выбор препаратов для первичной комбинации. В перечне оптимальных комбинаций в руководстве ESH/ESC 2013 года названа комбинация ИАПФ и БКК, которая широко используется сегодня в клинической практике. По данным исследования ASCOT, применение комбинации ИАПФ и БКК приводило не только к нормализации АД и связанному с этим снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, но и уменьшению риска развития РАГ на 43% в общей популяции и на 47% у нелеченных ранее участников (ретроспективный анализ А.К. Gupta et al., 2011). Потенциальный механизм выраженного кардиопротекторного эффекта комбинации ИАПФ и БКК включает эффективный контроль брахиального и центрального АД, снижение вариабельности АД и улучшение эластических свойств артерий.

В качестве блокатора РАС можно также использовать сартаны. Сегодня среди представителей этой группы появился еще один препарат – азилсартан (Эдарби), который уже хорошо изучен в клинических рандомизированных исследованиях при использовании в монотерапии и в комбинации с БКК и диуретиком.

Если результаты двойной антигипертензивной комбинации (например, ИАПФ/сартан + БКК) окажутся неудовлетворительными, следует добавить диуретик или заменить уже назначенный тиазидный/тиазидоподобный диуретик петлевым – особенно при нарушении функции почек. Выбор петлевого диуретика следует делать с учетом сопутствующих рисков и состояний. Так, при натрийзависимой АГ предпочтительным может быть амилорид. Однако его прием сопряжен с высоким риском развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек и сниженной скоростью клубочковой фильтрации. В таких ситуациях препаратом выбора является торасемид, особенно торасемид пролонгированного высвобождения (Бритомар).

Подавляющему большинству пациентов с РАГ требуется включение в схему лечения еще одного препарата, механизм действия которого должен отличаться от такового ранее назначаемых антигипертензивных средств. Такими лекарственными средствами могут быть, например, селективные α_1 -блокаторы. Препараты этой группы применялись практически у всех пациентов с РАГ в исследовании ASCOT (ретроспективный анализ А.К. Gupta et al., 2011), а также присутствуют в перечне лекарственных средств, которые можно использовать для многокомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии в европейских рекомендациях 2013 года.

Сегодня α_1 -блокаторы нечасто используются в клинической практике, что связано с распространенным мнением о высоком риске возникновения ортостатической гипотензии. Однако эти препараты обладают рядом положительных свойств: эффективно снижают периферическое сопротивление, не вызывая неблагоприятного гемодинамического действия, метаболически нейтральны, в целом имеют благоприятный профиль безопасности. Кроме того, в настоящее время на фармацевтическом рынке появился представитель группы α_1 -блокаторов урапидил (Эбрантил) – новый для нас, но широко известный и применяемый многие годы в Европе, который обладает дополнительными механизмами действия, снижающими риск нежелательных побочных реакций с сохранением позитивных эффектов. Уникальный двойной механизм действия (центральный и периферический) урапидила связан с активацией центральных 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов и блокадой α_1 -рецепторов, расположенных в артериальных сосудах. Стимуляция серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} приводит к снижению симпатического тонуса и предотвращает развитие рефлекторной тахикардии, возникающей в ответ на применение вазодилаторов. Отсутствие изменений сердечного выброса, внутричерепного давления, частоты сердечных сокращений, уменьшение пред- и постнагрузки на миокард – все эти благоприятные эффекты обусловлены центральным механизмом действия урапидила. Сочетание центральных эффектов и периферических (снижение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение почечного кровотока) обеспечивает сбалансированную венозную и артериальную дилатацию. Следует отметить, что урапидил в большей степени снижает легочное сосудистое сопротивление по сравнению с системным сопротивлением, что обуславливает его преимущества у пациентов с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией. Перечисленные механизмы свидетельствуют о том, что применение урапидила при тяжелой АГ является патогенетически обоснованным. Быстрое наступление и продолжительность (8–12 ч) антигипертензивного действия обуславливают эффективность урапидила в купировании гипертонических кризов без развития синдрома отмены.

Доза урапидила при лечении АГ подбирается постепенно, в зависимости от потребностей пациента. Прием препарата можно начинать с дозы 30 мг 2 раза в сутки; при необходимости более быстрого снижения АД – с 60 мг 2 раза в сутки. Поддерживающая доза урапидила варьирует в диапазоне 60–180 мг/сут (доза делится на 2 приема).

В случаях, когда возможности медикаментозной терапии исчерпаны, а резистентность к лечению АГ не преодолена, следует рассмотреть целесообразность процедур почечной симпатической денервации и стимуляции каротидных барорецепторов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**





О.С. Сычев



А. Рейнкевич



Новые возможности в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий

Главным направлением в профилактике ишемических инсультов при фибрилляции предсердий (ФП) является антикоагулянтная терапия, и сегодня все шире используются новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые стали достойной альтернативой варфарину. Новым возможностям эффективной и безопасной профилактики инсультов при неклапанной ФП, связанным с применением современного перорального антикоагулянта – прямого ингибитора тромбина дабигатрана – был посвящен симпозиум, прошедший в рамках IV Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины с международным участием (19-20 мая, г. Киев).

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев представил вниманию участников конференции доклад о месте дабигатрана в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и поделился собственными результатами применения препарата.

– Прямой ингибитор тромбина дабигатран обладает всеми преимуществами НОАК: быстрым, предсказуемым и стабильным эффектом, низкой вероятностью лекарственных и пищевых взаимодействий, отсутствием необходимости рутинного лабораторного контроля системы гемостаза. Но главное – дабигатран оказался не только более безопасным, но и более эффективным в профилактике инсультов при неклапанной ФП по сравнению с варфарином. Это было доказано в исследовании RE-LY – наиболее крупном исследовании в области изучения ФП, включившем более 18 тыс. пациентов. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки оказался на 34% эффективнее варфарина в снижении риска инсульта (в том числе геморрагического) и системной эмболии. При использовании в дозе 110 мг 2 раза в сутки дабигатран продемонстрировал сопоставимую с варфарином эффективность в снижении риска развития главной конечной точки, сократив при этом частоту крупных кровотечений на 20%. Кроме того, на фоне применения дабигатрана в обеих дозах наблюдалось достоверное снижение риска геморрагического инсульта, а в группе дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день – сердечно-сосудистой смертности.

Применение дабигатрана в исследовании RE-LY способствовало также снижению риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих и внутричерепных. Особенно выраженные преимущества перед варфарином в уменьшении частоты геморрагических осложнений дабигатран продемонстрировал при использовании в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Важное практическое значение имеют результаты субанализа исследования RE-LY, которые показали, что в подгруппе пациентов, подвергавшихся кардиоверсии, частота тромбоэмболических осложнений была ниже у больных, получавших дабигатран по 150 мг дважды в день.

Основные результаты исследования RE-LY-ABLE, в котором на протяжении 2,3 лет изучали отдаленные эффекты дабигатрана у части больных, принимавших участие в исследовании RE-LY, продемонстрировали его долгосрочный профиль эффективности и безопасности в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП. При этом сохранялись преимущества дабигатрана перед варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений.

Таблица. Абсолютная разница в частоте случаев на 1000 пролеченных пациентов (сокращенный вариант)

Конечные точки	Дабигатран в сравнении с ривароксабаном (абсолютная разница в среднем)
Ишемический инсульт или системная эмболия	- 6
Ишемический инсульт	- 9
Геморрагический инсульт	- 3
Смерть	- 3
Крупные кровотечения	- 6

Результаты исследования RE-LY внесли большой вклад в изменение международных рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП. В частности, у большого количества (32%) пациентов было 0-1 балла по шкале CHADS₂, у 36% – 2 балла и у 32% – 3-6 баллов, что позволило сделать вывод об эффективности антикоагулянтной терапии дабигатраном при низком риске, что и отражено в современной версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC, 2010, 2012) по профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП. В этом руководстве рекомендовано проводить антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП при наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc в отличие от версии 2006 года, в соответствии с которой таким больным следовало назначать только антитромбоциттарную терапию. Результаты, полученные в подгруппе пациентов, которым была проведена кардиоверсия (в исследовании RE-LY было выполнено 1983 кардиоверсии), позволили рекомендовать назначение дабигатрана на срок не менее 3 недель до и не менее 4 недель – после процедуры.

На основе результатов исследования RE-LY и исследований с использованием других НОАК были разработаны практические рекомендации по применению НОАК, опубликованные в 2013 году. Эти рекомендации ориентируют практических врачей на правильный выбор препарата в зависимости от клинической ситуации. Так, у пациентов с высоким риском кровотечений (например, риск по шкале HAS-BLED \geq 3) предпочтительным является применение дабигатрана по 110 мг дважды в сутки, обеспечивающей наименьшую частоту кровотечений. При высоком риске ишемического инсульта и низком риске кровотечений дабигатран следует назначить по 150 мг дважды в сутки. В такой же дозе дабигатран показан пациентам с инсультом в анамнезе (Savelieva I., Camm A., 2013). Основываясь на результатах исследования RE-LY, можно добавить, что дабигатран в обычной дозе будет предпочтителен для пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений и в сниженной дозе – у пациентов старше 80 лет.

В настоящее время украинские врачи расширяют собственный опыт применения дабигатрана у пациентов с ФП. В исследовании, проведенном в нашем отделении, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки сравнивали с варфарином при восстановлении синусового ритма у пациентов с неклапанной ФП (средняя длительность пароксизма – 1,8 мес), сохраненной функцией почек, получавших стандартную терапию основного заболевания и амиодарон в качестве подготовки к кардиоверсии. В результате проведенного лечения дабигатраном удалось добиться эффективного и безопасного восстановления синусового ритма у всех пациентов, получавших этот препарат вне зависимости от длительности пароксизма ФП. В то же время в группе варфарина, несмотря на его использование в терапевтическом окне, отмечено два случая возникновения транзиторной ишемической атаки. В ходе исследования был сделан вывод, что при использовании варфарина время до восстановления синусового ритма увеличивается в связи со сложностями достижения терапевтического окна. Использование дабигатрана, напротив, предоставляет возможность сократить этот период и, следовательно, сроки госпитализации.

Руководитель кафедры кардиологии и кардиохирургии медицинского факультета Варминско-Мазурского университета (г. Олштин, Польша) Анджей Рейнкевич рассмотрел вопросы безопасности применения дабигатрана в свете результатов последних исследований, отметив следующее.

– Безопасность терапии дабигатраном была не только доказана в клинических рандомизи-

рованных исследованиях, но и подтверждена в ходе постмаркетинговых исследований, организованных по инициативе FDA. В мае 2014 года эксперты FDA завершили работу по сравнительной оценке безопасности дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике. С этой целью были обработаны данные 134 тыс. пожилых пациентов с неклапанной ФП, у которых оценивали безопасность антикоагулянтов по частоте развития ишемического инсульта, внутричерепного и гастроинтестинального кровотечений, инфаркта миокарда и смерти. Полученные результаты подтвердили преимущества дабигатрана перед варфарином в снижении риска развития ишемического инсульта, внутричерепных кровотечений и смерти. Риск развития инфаркта миокарда при лечении дабигатраном не превышал таковой у пациентов, принимавших варфарин. Эти результаты позволяют по-другому оценить те данные, на основе которых был сделан вывод о возможном увеличении риска инфаркта миокарда на фоне лечения дабигатраном. Применение дабигатрана обеспечивает достижение основной цели антикоагулянтной терапии при ФП – снижение риска развития инсульта и минимизации риска геморрагических осложнений, что подтверждено в клинической практике. Именно это должно быть определяющим моментом при решении вопроса о назначении дабигатрана пациентам с ФП с любой степенью риска. Если все же ставить вопрос о прямом сравнении эффективности, безопасности и предпочтении разных НОАК, то следует отметить, что исследований с этой целью не проводили. Но мы можем ориентироваться на результаты не прямых сравнений и мета-анализов, на основании которых можно судить о том, что эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки в профилактике инсультов при ФП превосходит таковую не только варфарина, но и ривароксабана (Mantha, 2012; Conolly S., 2009; Grandeur et al., 2011).

В метаанализе, проведенном в 2012 г. (W.L. Baker, O.J. Phung), показано, что лечение дабигатраном имеет преимущества перед ривароксабаном в отношении снижения частоты осложнений на 1000 пролеченных пациентов (табл.).

А. Рейнкевич высказал мнение о том, что результаты исследований с дабигатраном свидетельствуют о том, что его применение в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает наиболее выраженное по сравнению с другими НОАК снижение риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП.

В настоящее время дабигатран включен в украинские, европейские, американские и канадские рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений пациентов с ФП, руководство CHEST по антитромботической терапии и профилактике тромбозов. В современной версии рекомендаций ESC (2012) есть указание на то, что пациентам, у которых на фоне лечения варфарином или НОАК развился инсульт, следует назначить дабигатран как препарат наиболее эффективный в предотвращении этих осложнений.

А. Рейнкевич уделил также внимание некоторым аспектам рекомендаций Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) по профилактике инсультов при ФП, которые во многом переключаются с европейскими. Эксперты NICE сделали особый акцент на том, что пациентам с ФП не следует назначать монотерапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) с целью профилактики инсульта. Данная тактика абсолютно неэффективна у пациентов с ФП с любой степенью риска инсульта при отсутствии прямых показаний к назначению АСК (например, недавний инфаркт миокарда в анамнезе). Назначение АСК в качестве профилактики инсультов при ФП – часть

проблемы, связанной с существованием мифа о том, что применение этого препарата эффективно в улучшении исходов большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это обуславливает не всегда оправданное и даже чрезмерное применение этого антиагреганта при стабильных сосудистых заболеваниях. У пациентов с абсолютными противопоказаниями к назначению пероральных антикоагулянтов, в качестве альтернативы можно рассмотреть назначение двойной антитромбоциттарной терапии (АСК + клопидогрель) или выполнить окклюзию ушка ЛП.

Обобщенно позиции европейских ученых и врачей в отношении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП можно представить следующим образом.

– Основная цель применения антикоагулянтов при ФП – снижение риска развития инсульта и минимизация вероятности геморрагических осложнений.

– Пациенты с одним баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc должны в качестве профилактики инсульта получать варфарин или НОАК.

– Пожилой возраст является одним из значимых факторов риска инсульта, в то же время антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов требует индивидуального и осторожного подхода.

– Применение варфарина связано с большим количеством ограничений, что делает предпочтительным в большинстве случаев применение НОАК, которые призваны оптимизировать антикоагулянтную защиту от инсультов при ФП и повлиять на уровень инвалидности и смертности при этих осложнениях.

– Дабигатран – единственный препарат из группы НОАК, который продемонстрировал превосходство в снижении риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП по сравнению с варфарином при меньшей частоте кровотечений и геморрагических осложнений.

– Использование АСК в монотерапии или с пероральным антикоагулянтом не рекомендовано.

– Риск развития инсульта существует при любой форме ФП, в том числе пароксизмальной, которой в реальной практике уделяется недостаточно много внимания. В связи с этим лечение всех форм ФП должно сопровождаться адекватной антикоагулянтной терапией.

– Недостаточное назначение НОАК при ФП остается сегодня актуальной проблемой даже в экономически развитых странах, хотя за последние два года наблюдается более широкое внедрение в клиническую практику этих препаратов, в том числе у пациентов старческого возраста, что свидетельствует о возрастающем доверии врачей и позволяет надеяться на изменение ситуации в ближайшие годы.

– В странах, в которых нет развитой и эффективной работающей системы страховой медицины, особенно остро стоит проблема обеспечения доступа к лечению НОАК всех пациентов, имеющих показания к их назначению.

В заключение А. Рейнкевич отметил, что во всех руководствах подчеркивается особая роль НОАК в лечении пациентов с плохой приверженностью к терапии пероральными антикоагулянтами, при невозможности контроля МНО или наличии трудностей с подбором дозы варфарина.

Важным аспектом ведения пациентов с ФП является установление с ними доверительных отношений. Обсуждение всех нюансов антикоагулянтной терапии, заострение внимания на рисках, связанных с отказом от приема препаратов, поможет повысить приверженность больных к их длительному приему и реализовать все возможности в профилактике инсультов.

Подготовила Наталья Очеретяная



А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., профессор.

И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Остеопороз у молодых женщин: фокус на факторы риска

Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и повышению вероятности их переломов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз занимает четвертое место после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и сахарного диабета. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что около 15% женщин в пременопаузальном возрасте (от 30 до 40 лет) имеют минеральную плотность кости (МПК) <-1 стандартное отклонение от возрастной нормы (остеопения) по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, и, по разным сведениям, от 0,6 до 2,5% имеют МПК <-2,5 СО (остеопороз).

В последние годы все большее беспокойство вызывает тенденция к росту количества случаев травматических повреждений не только у лиц пожилого и старческого возраста, но и у детей и подростков, хотя исследования по изучению частоты переломов в популяции молодых людей ограничены. В исследовании С. Соорег и соавт. отмечено, что частота переломов позвонков у молодых пациентов (<35 лет) составляет 3 случая на 100 тыс. населения в год с увеличением до 21 случая у лиц в возрасте 35–44 лет, и они часто ассоциировались с травмой. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения вопросов патогенеза остеопороза. Особое значение отводится идентификации факторов, определяющих возникновение остеопении не только в пре- и постменопаузе, но и у женщин молодого возраста. В представленной статье рассматриваются факторы риска развития остеопороза, наиболее часто выявляемые у молодых женщин, знание которых позволит проводить обучение пациенток и мероприятия по профилактике возникновения этого заболевания.

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена возникновением дисбаланса между двумя основными факторами, поддерживающими нормальное состояние костной ткани. Первым из них является пиковая костная масса, или максимальный показатель костной массы, которого человек может достичь в течение жизни. Как правило, максимальное значение костной массы отмечается в возрасте 20–25 лет, когда доминируют процессы костеобразования. При этом основную роль в формировании массы кости играют питание, гормональные и механические факторы, физические нагрузки. Недостаточное питание и особенно низкое потребление кальция в детском и подростковом возрасте относятся к числу очень важных причин развития остеопороза в зрелом возрасте, как у женщин, так и у мужчин. Вторым фактором, обуславливающим нормальное состояние костной ткани, является скорость потери костной массы на протяжении жизни, а также нарушение процессов ремоделирования костной ткани. В течение периода роста формирование кости превалирует над резорбцией, в возрастной период от 30 до 50 лет процессы костной формации и резорбции происходят примерно с одинаковой интенсивностью, с возрастом ускоряются процессы резорбции.

Остеопороз у молодых женщин развивается вследствие уменьшения пиковой костной массы или увеличения потери костной массы. Особо следует подчеркнуть, что у молодых женщин пиковая костная масса может оказывать существенное влияние на риск развития остеопороза в будущем.

Установлено, что в период менархе под воздействием половых гормонов начинается торможение роста за счет блокады зон роста. В репродуктивном возрасте под влиянием циклического выделения эстрогенов и прогестерона к 18–20 годам формируется пиковая масса костной ткани, которая также находится под воздействием и других гормонов и факторов в организме. В пубертатном и репродуктивном возрасте, особенно в период формирования пиковой костной массы, отмечено доминирующее влияние половых гормонов на костную ткань. Поэтому на фоне дефицита половых гормонов при аменорее нарушается формирование пиковой костной массы, а также возможно развитие остеопении и остеопороза. А.А. Гависова и соавт. ретроспективно изучили данные 234 пациенток с аменореей различного генеза. Установлено, что для женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников и гипогонадотропной аменореей при длительности аменореи до 5 лет были характерны менее выраженные изменения МПК исследуемых сегментов скелета по сравнению с пациентками с продолжительностью аменореи более 5 лет. Авторы заключили, что всем больным при аменорее (дефиците эстрогенов) показано проведение остеоденситометрии. Снижение МПК наиболее подвержены сегменты скелета, в которых в значительной мере представлена губчатая ткань, – поясничный отдел позвоночника и дистальный отдел предплечья. На состояние МПК оказывает влияние длительность аменореи и своевременно начатая гормональная терапия.

Факторы риска развития остеопороза у молодых женщин

Дефицит эстрогенов является важным фактором риска развития остеопороза у женщин. Н. Hoshino и соавт. показали, что ускорение костного метаболизма происходит за 4 года до наступления менопаузы. Предполагается, что «ранние» приливы могут косвенно указывать на усиление костного метаболизма, помогая выявлять пациенток с повышенным риском переломов в дальнейшем. Отмечено, что развитие остеопороза у женщин пре- и постменопаузального возраста способствуют следующие факторы: низкая информированность о возрастных изменениях в пре- и постменопаузальном периоде, несбалансированное питание, особенности акушерского анамнеза (высокий паритет при низком интергенетическом интервале), высокая частота хронических пиелонефритов, йоддефицитных состояний. МПК находится в обратной зависимости от возраста пациенток в пре- и постменопаузе.

Однако, несмотря на гипофункцию яичников у женщин в пре- и постменопаузальном периоде, не у всех из них развиваются остеопения и остеопороз. Эпидемиологические исследования показывают, что у 3 из 4 пациенток в пременопаузе МПК сохраняется. Для большинства случаев остеопороза характерна семейно-генетическая предрасположенность, при этом наследственность определяет примерно 60–70% вариабельности костной массы. Среди предрасполагающих факторов развития остеопороза не менее важное значение имеет влияние окружающей среды, которое в значительной степени определяет частоту переломов костей.

Основные факторы риска развития остеопороза – наследственная предрасположенность, прием лекарственных средств, хронические заболевания, образ жизни и др. Переломы костей до 35-летнего возраста, случаи переломов костей у отдельных членов семьи, низкая плотность костной массы также являются факторами риска, знание которых важно для ранней диагностики остеопении и профилактики остеопороза.

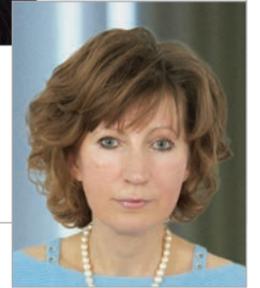
Согласно данным проспективного анализа уровней МПК в зависимости от паттерна аллелей и генотипов по генам COL1A1, VDR, BGLAP и CALC аллели и генотипы по генам COL1A1, VDR и CALCR ассоциированы с развитием остеопороза. Показано отличие частот генотипов и аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR у женщин с быстрой потерей МПК от таковых у женщин с медленной потерей МПК. Так, гомозиготность по аллелю t гена VDR, аллелю s гена COL1A1 и аллелю T гена CALCR повышает риск высокой скорости потери МПК у женщин в постменопаузе. Выявлен синергический (аддитивный) эффект сочетаний изученных «функционально неполноценных» генотипов по генам VDR и COL1A1 при развитии и прогрессировании остеопороза. Авторы исследования заключили, что анализ генетического полиморфизма генов VDR и COL1A1 можно рекомендовать в качестве прогностического теста для оценки риска быстрой потери МПК и развития тяжелого остеопороза у женщин в постменопаузе.

Среди других факторов риска развития остеопороза следует отметить: расовые различия, позднее менархе или ранняя менопауза в возрасте до 45 лет, низкое потребление кальция с продуктами питания, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем и кофеинсодержащими напитками, курение, плохое состояние зубов и т.д.

Данные клинических исследований свидетельствуют, что при лечении антидепрессантами количество переломов возрастает независимо от класса препаратов. Наибольший риск отмечен при



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) – риск переломов бедренной кости или шейки бедра увеличился в 2,35 раза (95% доверительный интервал 1,94–2,84), а на фоне применения трициклических антидепрессантов – в 1,76 раза (95% ДИ 1,45–2,15). Однако на показателе частоты переломов более негативно сказывалось использование СИОЗС, чем препаратов других групп. В то же время в указанных исследованиях установлено, что продолжающийся прием психотропных препаратов был более строгим предиктором переломов по сравнению с применением антидепрессантов в прошлом. Одним из объяснений повышения риска переломов на фоне психофармакотерапии является возрастающая частота падений из-за побочного действия психотропных лекарственных средств.

Факторы риска окружающей среды можно разделить на две категории: образ жизни и другие.

К факторам риска образа жизни и поведения, связанным с повышенным риском потери костной массы, относятся:

- курение, ассоциирующееся с ускоренной потерей МПК и увеличением риска перелома шейки бедра у пожилых людей;
- употребление алкоголя (более 3 единиц в день; 1 единица = 8–10 г этанола);
- употребление кофеина более 330 мг/сут.

Курение является значимым фактором риска развития остеопороза. В большинстве исследований доказано, что курение у женщин в постменопаузальном периоде способствует снижению МПК, тогда как в пременопаузальном периоде этот показатель у курящих и некурящих не различается. В то же время курение в молодом возрасте у женщин приводит к быстрой потере костной массы в период менопаузы. Курящие женщины достоверно больше подвержены риску переломов бедра.

Что касается **злоупотребления алкоголем**, то в настоящее время имеются единичные работы, подтверждающие отрицательное влияние алкоголя на образование костной ткани, даже при употреблении невысоких доз алкоголя (до 30 мл крепких напитков в день). В литературе приводятся данные об изменении уровней остеокальцина, паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D на фоне приема различных доз алкоголя. Однако на сегодня более убедительно показана связь только злоупотребления алкоголем с низкой МПК, что обусловлено, по-видимому, нарушением абсорбции кальция

Продолжение на стр. 54.

Розувастатин

КЛІВАС

Clean vessels*

* Чисті судини

- ▶ Ефективність.
- ▶ Безпека.
- ▶ Соціальна програма.
- ▶ Простий підбір дози.

Життєво необхідний кожному** пацієнту з ІХС



*Clean vessels – це маркетинговий слоган, який не є гарантією безпеки та ефективності лікування. **Життєво необхідний кожному пацієнту з ІХС – це висновок, який базується на результатах досліджень, що проводилися в Україні та за кордоном. Для отримання повної інформації про препарат КЛІВАС 10, КЛІВАС 20, а також про інші препарати компанії «ФармаСтарт», зверніться до лікаря або фармацевта. Контактні дані: ТОВ «ФармаСтарт», вул. І. Пелеса, 8, м. Київ, 03124. Тел: (044) 281 23 33. Веб-сайт: www.farmastart.com.ua. Електронна пошта: info@farmastart.com.ua. Код ЄДРПОУ: 44010000. Код ЄДР: 44010000. Код ЄДР: 44010000. Код ЄДР: 44010000.

ІНСТРУКЦІЯ⁹ для медичного застосування препарату КЛІВАС 10, КЛІВАС 20

СКЛАД: ліофілізована речовина: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг) або 20,8 мг розувастатину кальцію (у перерахуванні на розувастатин 20 мг);

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічна група: Гіполіпіміємічні засоби. Інші іміди ГМГ-КоА релюкази. Код АТС С10А А07.

ПОКАЗАННЯ: Дорослі: Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Клівас показаний для зниження ризику виникнення серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розовинку атеросклерозу інших серцево-судинних захворювань, пов'язаних з наявністю таких факторів ризику, як вік, артеріальна гіпертензія, високій рівень ХС-ЛПНЩ, підвищений рівень С-реактивного білка, куріння або наявність у сімейному анамнезі раннього розовинку ішемічної хвороби серця. Лікування атеросклерозу. З метою уповільнення або зупинки прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідолітична терапія.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гіперчувствливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; захворювання печінки в якійсь фазі, з підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові та підви-

щеними рівнями галатинізи білків білії > 3 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; етаноласний прийом циклоsporину; період вагітності та годування груддю.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Клівас можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати, але можна ліпити. Запивати водою. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на день як для пацієнтів, які раніше не засосували статинів, так і для пацієнтів, які до цього засосували інші іміди ГМГ-КоА релюкази.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Реакції гіперчувствливості, які можуть виникнути після прийому. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, болі в животі, свербіж, висипання, кропив'янка. Алергія. Як і у випадку засосування інших імідів ГМГ-КоА релюкази, частота побічних реакцій залежить від дози.

УПАКОВКА: По 10 таблеток у білій єрі; по 1 або 3 білі єри в пацієнській упаковці. Каєтроні відсутні. За рецептом.

ТОВ «ФАРМА СТАРТ»
03124, м. Київ, вул. І. Пелеса, 8, ф. (044) 281 23 33,
Регістр. №: UA 12087 01 01. Інформація про лікарський засіб.
Інформація для лікарів і фармацевтів із використанням у професійній діяльності.



Л.А. Мищенко, д.м.н., отдел гипертонической болезни ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Статиноterapia — доказанный безопасный путь улучшения прогноза пациентов высокого риска

Украина относится к странам с высоким уровнем смертности не только в европейском, но и в мировом масштабе. Так, в 2012 г. показатель общей смертности в нашей стране составил 1102 на 100 тыс. населения, тогда как в странах Европейского Союза он был практически вдвое — 591,7 на 100 тыс. населения. В структуре причин смертности населения Украины лидируют болезни системы кровообращения, доля которых составляет 65,8%. Для изменения ситуации к лучшему требуются масштабные усилия, направленные на контроль факторов сердечно-сосудистого риска на популяционном уровне, широкое внедрение в клиническую практику эффективных методов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Гиперхолестеринемия является одним из мощных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а ее медикаментозная коррекция оказывает влияние на прогноз заболевания. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них под влиянием статинов, применяемых как для вторичной, так и для первичной профилактики. Опубликованные в 2012 г. результаты масштабного метаанализа Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration убедительно продемонстрировали эффективность статиноterapia в предупреждении ССЗ. Этот метаанализ включил материал 27 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые охватили в целом около 170 тыс. пациентов. Было показано, что абсолютное уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 1 ммоль/л ассоциируется со снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации или сердечно-сосудистой смерти) на 22%, смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20% и от всех причин на 10%.

Результаты обновленного в 2013 г. Кокрановского систематического обзора указывают на эффективность статиноterapia в первичной профилактике ССЗ. Это исследование включило данные 19 РКИ (n=56 934, из них не более 10% имели в анамнезе ССЗ). Анализ продемонстрировал снижение общей смертности под влиянием статиноterapia на 14%, всех фатальных и нефатальных ССЗ на 25%, фатальных и нефатальных случаев ИБС на 27%, а также фатальных и нефатальных инсультов на 38%. После исключения из исследования данных пациентов с ССЗ в исходе представленные результаты оставались достоверными, что засвидетельствовало потенциал статинов при первичной профилактике.

В свете первичной профилактики особого внимания заслуживают результаты исследования JUPITER, данные которого были включены в приведенный Кокрановский систематический анализ. Впервые были продемонстрированы возможности статиноterapia в улучшении прогноза лиц без ССЗ с нормальными показателями липидного обмена, но с признаками активации системного воспаления — повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Применение розувастатина у данной категории пациентов привело к снижению риска инфаркта миокарда на 54%, инсульта на 48%, сердечно-сосудистой смерти на 47% и общей смертности на 20%.

Следует отметить, что розувастатин обладает выраженным липидоснижающим эффектом в отношении уровней общего холестерина и ХС ЛПНП и оказывает позитивное действие на уровень антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности. Применение розувастатина в дозе 5–10 мг позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 39–45% от исходного уровня, что превышает гипотипидемическое действие других статинов в эквивалентных дозах и отражается на количестве пациентов, у которых удается достичь целевые уровни холестерина. Так, в исследовании STELLAR розувастатин был эффективнее аторвастатина, симвастатина и правастатина как в улучшении показателей липидного профиля, так и в достижении целевых цифр ХС ЛПНП, а именно: розувастатин в дозе 10 мг способствовал снижению ХС ЛПНП до <3 ммоль/л у 79%

больных, тогда как аторвастатин в той же дозе — у 52% пациентов.

Липидоснижающий потенциал различных представителей класса статинов рассматривается как одна из важных характеристик препарата с точки зрения принятой на сегодняшний день в Европе и Украине стратегии лечения дислипидемий, в основу которой положено достижение целевых уровней ХС ЛПНП. Выбор цели зависит от стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Для пациентов высокого риска (больные артериальной гипертензией — АГ — при наличии 3 и более факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и/или поражения органов-мишеней, лица с риском по SCORE в пределах 5–10%) с целью первичной профилактики целесообразным считается снижение ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. Для больных с очень высоким риском (перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака; наличие ИБС, атеросклеротических заболеваний периферических артерий, сахарного диабета 2 или 1 типа с поражением органов-мишеней, риска по SCORE более 10%) целевым является уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижение его на 50% от исходного при невозможности достижения целевых цифр. Логично, что для осуществления жесткого контроля ХС ЛПНП более эффективным является использование статинов с высоким липидоснижающим потенциалом, например розувастатина.

Несколько иной подход положен в основу вышедших в конце 2013 г. американских рекомендаций АНА/ACC по коррекции повышенных уровней холестерина с целью снижения сердечно-сосудистого риска. Ключевым новшеством этих рекомендаций стал отказ от титрования дозы статинов до достижения целевых уровней ХС ЛПНП в пользу выбора адекватной интенсивности статиноterapia, которая сможет обеспечить достаточную степень снижения ХС ЛПНП и, соответственно, риска сердечно-сосудистых осложнений. Предлагается три режима терапии статинами: высоко-, умеренно- и низкоинтенсивный, при выборе которых учитывается возраст, 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений, наличие сахарного диабета и выраженность гиперхолестеринемии. Пациентам очень высокого риска с клинически значимыми ССЗ рекомендован режим высокоинтенсивной статиноterapia с применением двух препаратов с наиболее выраженным липидоснижающим эффектом — аторвастатина 40–80 мг и розувастатина 20 (40) мг.

Однако, невзирая на убедительные доказательства позитивного влияния статинов на прогноз, использование этих препаратов в реальной клинической практике в нашей стране остается крайне неудовлетворительным. В 2013 г. в Украине было продано около 2 млн упаковок статинов, т.е. в среднем 187 тыс. ежемесячно. Тогда как, по данным статистики, в нашей стране только пациентов с диагнозом ИБС, требующих постоянной статиноterapia, насчитывается около 9 млн. Одной из ведущих причин врачебной инерции в назначении статинов, а также низкой приверженности пациентов к лечению, является необоснованная боязнь побочных эффектов препаратов данной группы.

По данным на сегодняшний день, статины демонстрируют хороший профиль безопасности и переносимости. Известные побочные эффекты статиноterapia включают развитие сахарного диабета 2 типа, редкие случаи миопатии и повышения активности

печеночных ферментов. Частота развития печеночных побочных эффектов (диагностируется при увеличении активности аланин-аминотрансферазы — АЛТ — более чем в 3 раза от верхней границы нормы), требующих снижения дозы или отмены статина, незначительна и составляет в среднем 0,5–2%. Учитывая данный факт, в американских рекомендациях 2013 г. по коррекции повышенных уровней холестерина рекомендовано только оценка базового уровня АЛТ до назначения статиноterapia без дальнейшего его мониторинга на фоне терапии. Оценка функции печени проводится только в случае появления симптомов гепатотоксичности (повышенная утомляемость, слабость, снижение аппетита, темный цвет мочи или иктеричность кожи и склер).

Частота статиноиндуцированной миопатии, которая проявляется миалгией и мышечной слабостью и сопровождается повышением активности креатинфосфокиназы (КФК), составляет примерно 1 случай на 1000 пациентов. Риск развития миопатии возрастает при сочетании использования статинов с лекарственными средствами, которые метаболизируются системой ферментов цитохрома P450, таких как фибраты, эзетимиб, амиодарон, некоторые антибиотики и противогрибковые препараты. Накопленный опыт применения розувастатина свидетельствует о минимальном риске развития миопатий при его использовании, что, вероятно, обусловлено практически отсутствием метаболизма через систему цитохрома P450 и низким уровнем лекарственных взаимодействий. Кроме того, возможность использования розувастатина как препарата с выраженным липидоснижающим эффектом в меньших дозах снижает вероятность развития побочных эффектов, так как все они носят дозозависимый характер.

Последние несколько лет самым обсуждаемым вопросом безопасности статиноterapia является развитие новых случаев сахарного диабета 2 типа. В марте 2014 г. опубликованы результаты метаанализа, который включил 14 рандомизированных исследований (n=46 262) по первичной и 15 РКИ (n=37 618) по вторичной профилактике ССЗ. Среди длинного перечня оцениваемых побочных эффектов (миалгия, миопатия, рабдомиолиз, бессонница, усталость, расстройства желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек) на фоне статинов только риск развития сахарного диабета 2 типа достоверно увеличивается на 3% в сравнении с плацебо — на 2,4%. Это означает, что прямая связь между применением статинов и развитием диабета установлена в 20% (0,6/3,0) случаев, т.е. один из пяти случаев сахарного диабета вызван непосредственно статинами.

Впервые о статиноиндуцированном сахарном диабете заговорили по результатам анализа исследования JUPITER, в котором наряду с установленной высокой эффективностью розувастатина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений было выявлено увеличение риска сахарного диабета 2 типа преимущественно на фоне высоких доз розувастатина. Post hoc анализ этого исследования, проведенный в 2012 г., показал, что достоверное увеличение риска диабета отмечалось у лиц с метаболическим синдромом или предиабетом на фоне 39% снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений, тогда как у лиц без факторов риска диабета статиноterapia не вызывала его развития, что ассоциировалось с уменьшением частоты первичной конечной точки



Л.А. Мищенко

на 52%. Аналогичные закономерности были выявлены в исследовании D. Waters и соавт., высокие дозы аторвастатина способствовали увеличению случаев сахарного диабета на фоне существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с двумя и более факторами риска сахарного диабета 2 типа в исходе.

По результатам нескольких метаанализов, в которых изучали частоту развития сахарного диабета на фоне терапии статинами, повышение вероятности его развития составляет от 9 до 18%. При этом эксперты единогласно сходятся во мнении, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений существенно превышает избыточный риск развития диабета и других побочных явлений у всех пациентов, которым показана статиноterapia, — имеющим очень высокий, высокий и даже умеренный риск; исключение составляют только пациенты низкого риска ССЗ.

Механизм диабетогенного действия статинов окончательно не установлен. Полагают, что неблагоприятный метаболический эффект статинов, присущий данному классу препаратов, реализуется посредством их вмешательства в мевалоновый каскад. Инсулинорезистентность может быть следствием снижения продукции изопреноидов, которые модулируют мембранный транспорт белка-транспортера глюкозы (GLUT4) в адипоцитах, что приводит к уменьшению захвата глюкозы. В то же время статиноиндуцированное снижение синтеза мелких GTP-протеинов — регуляторов глюкозопосредованной секреции инсулина β-клетками — обуславливает нарушение инсулинсекреторной функции поджелудочной железы.

Данные клинических исследований влияния статинов на углеводный обмен зачастую противоречивы, хотя большинство работ, в том числе прямое сравнительное исследование симвастатина с розувастатином, свидетельствуют о нарушении чувствительности тканей к инсулину на фоне статиноterapia. Интерес представляют результаты клинической работы по изучению влияния розувастатина на показатели углеводного обмена у пациентов с мягкой и умеренной АГ. В результате лечения розувастатином 20 мг/сут не отмечено достоверных различий в показателях глюкозы, гликозилированного гемоглобина, чувствительности тканей к инсулину и уровню адипонектина в сопоставлении с контролем у пациентов с АГ. Следует отметить, что в качестве базисной антигипертензивной терапии в этом исследовании использовался блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан, который, как и все представители этого класса препаратов, улучшает показатели углеводного метаболизма, что в конечном итоге способствует снижению риска развития сахарного диабета (как показано в исследовании LIFE для лосартана и исследовании NAVIGATOR для валсартана). Можно предположить, что одновременное применение блокаторов РААС (сартанов и ингибиторов АПФ) со статинами позволяет в какой-то мере нивелировать индуцированное последними ухудшение углеводного обмена, что, возможно, благоприятно отразится на метаболическом здоровье этих пациентов.

Несомненным остается тот факт, что статины являются эффективными препаратами в снижении риска сердечно-сосудистых катастроф и смерти от них, способными улучшить прогноз заболевания и продлить продолжительность жизни пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Список литературы находится в редакции. 3

И.И. Князькова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета;
Л.В. Шаповалова, заведующая ревматологическим отделением ГБ № 28 г. Харькова

Диагностика неспецифического аортоартериита (болезнь Такаясу)

Неспецифический аортоартериит, известный также как артериит Такаясу, болезнь Такаясу, синдром дуги аорты, первичный артериит дуги аорты, облитерирующий брахиоцефальный артериит, артериит молодых женщин, болезнь отсутствия пульса, синдром Мартореллы и др., относится к группе системных васкулитов с преимущественным поражением сосудов крупного калибра неизвестной этиологии.

Это редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением аорты и магистральных артерий [1]. Первые сообщения о данном заболевании появились в середине XIX века. В 1908 г. японский офтальмолог профессор Mikito Takayasu (рис. 1) опубликовал наблюдение изменений артерий сетчатки глаза в сочетании с отсутствием пульса на лучевой артерии у 21-летней женщины с жалобами на снижение зрения (рис. 2) [2]. Решение назвать синдром именем Такаясу было принято в Японии, где число его описаний до середины XX века было преобладающим.



Рис. 1. Профессор Mikito Takayasu



Рис. 2. Изменения артерий сетчатки глаза при синдроме Такаясу

Морфологически для данного заболевания характерно поражение всех слоев стенки сосудов, отходящих от аорты, и преимущественная локализация в устьях. Поэтому наибольшее распространение получило название «неспецифический аортоартериит», отражающее клинико-морфологическую сущность процесса [3]. Однако в англоязычной литературе чаще используется термин «артериит Такаясу».

Заболевание встречается во всех странах мира, однако наиболее распространено в Японии, Юго-Восточной Азии, Индии, Китае, в странах Латинской Америки [4]. Выделяют некоторые географические особенности распространения неспецифического аортоартериита разной локализации: в Японии чаще наблюдаются поражения восходящей аорты и ветвей ее дуги, в России преобладает аортит брахиоцефальных артерий и сочетанное поражение ветвей дуги аорты и торакоабдоминального отдела аорты, в странах Юго-Восточной Азии — почечных артерий и нисходящего отдела аорты [5, 6]. Отмечено, что неспецифический аортоартериит встречается преимущественно у молодых женщин (отношение заболеваемости женщин и мужчин равно 8:1) обычно в возрасте от 20 до 30 лет [7-10]. В Великобритании заболеваемость неспецифическим аортоартериитом составляет 2,6 случая на 1 млн населения [11] с возможным увеличением, поскольку данные о заболеваемости и распространенности ограничены. В то же время в Восточной Азии его частота в 100 раз выше. Отмечено, что неспецифический аортоартериит является распространенной причиной развития реноваскулярной гипертонии в Индии [12]. В итальянском исследовании [2] отмечено, что при артериите Такаясу нередко выявляется аневризма аорты.

Диагностика неспецифического аортоартериита остается трудной задачей из-за первично-хронического течения заболевания более

чем у половины больных и неспецифичности многих симптомов болезни, в связи с чем в большинстве случаев (75%) от момента возникновения первых симптомов до установления диагноза аортоартериита проходит более 12 мес [13]. Отмечено, что 5-летняя выживаемость при артериите Такаясу составляет 94% [14]. В другом исследовании [13] показатель 20-летней выживаемости при артериите Такаясу составил 86%, однако у половины больных в течение 15 лет от момента установления диагноза развиваются инвалидизирующие ишемические осложнения с вовлечением центральной нервной системы и сердца.

Высокая частота ишемических осложнений артериита Такаясу в большинстве диагностированных случаев обусловлена неадекватной по интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапией, что во многом связано с отсутствием высокочувствительных и специфических методов динамической оценки сосудистого воспаления.

Клинический случай

Больная В, 23 года, поступила в ревматологическое отделение ГБ № 28 Харькова в январе 2014 г. с жалобами на выраженную общую слабость, снижение аппетита, потерю в весе 5 кг за полгода, слабость в мышцах конечностей, онемение правой руки, онемение и зябкость пальцев кистей, периодическое повышение температуры до 38°C, одышку при ходьбе, сердцебиение, головные боли, головокружение.

Из анамнеза известно, что заболела 3 года назад, когда появилось онемение в правой руке, периодически отмечались подъемы температуры до 38°C, постепенно появилась и усилилась общая слабость, снизился аппетит, появились онемение и зябкость пальцев, потеряла в весе 5 кг за полгода. В декабре 2013 г. в ГКБ «КГЦС» диагностирована болезнь Такаясу. В крови (08.01.2014 г.): СОЭ — 33 мм/ч, гемоглобин 100 г/л, С-реактивный белок (СРБ) — 47,4 мг/л.

Анамнез жизни. Изредка ОРЗ. 2 нормальных родов. Туберкулез, вирусный гепатит, сахарный диабет, аллергические реакции — отрицает.

При поступлении общее состояние средней тяжести, сознание ясное, питание снижено, астенизирована, кожа и видимые слизистые бледные, гипотермия пальцев кистей, лимфоузлы и щитовидная железа не увеличены, молочные железы без изменений. Гипотрофия мышц конечностей. Частота дыхания 20 в минуту. Перкуторно над легкими ясный

легочный звук. Аускультативно в легких везикулярное дыхание. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно: деятельность сердца ритмичная, тоны звучные, систолический шум над всей прекардиальной областью с максимумом над аортой, шум над подключичными артериями, брюшным отделом аорты. Выявлено отсутствие пульса на правой лучевой артерии, выраженное ослабление пульса на левой лучевой артерии. ЧСС=88 уд/мин. Верхние конечности: АДd 50/40 мм рт. ст. АДs 65/40 мм рт. ст.; нижние конечности: АДd 170/0 мм рт. ст. АДs 165/0 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот



И.И. Князькова

умеренно обогащен в прикорневых зонах. В прикорневой зоне справа визуализируется кальцинат. Корни структурны. Стенки бронхов уплотнены. Купола диафрагмы четкие. Синусы свободны. Срединная тень не расширена. Заключение. Рентген-признаки бронхита.

Консультативное заключение ГКБ «КГЦС» от 27.12.2013 г. Синдром Такаясу (аневризма восходящего отдела аорты, стеноз правой позвоночной артерии 85-90%, стеноз правой подключичной артерии 85%). Анемия.

Таблица. Общий анализ крови

Показатель	При поступлении 15.01.14 г.	20.01.14 г.	23.01.14 г.
Эритроциты	4,0×10 ¹² /л	3,9×10 ¹² /л	4,0×10 ¹² /л
Гемоглобин	118 г/л	104 г/л	120 г/л
Цветной показатель	0,89	0,8	0,9
Лейкоциты	7,4×10 ⁹ /л	7,6×10 ⁹ /л	8,4×10 ⁹ /л
Эозинофилы	1%	0,5%	
Палочкоядерные	2%	6%	
Сегментоядерные	65%	48,5%	
Лимфоциты	30%	36%	
Моноциты	2%	9%	
Тромбоциты	1140×10 ⁹ /л	648,82×10 ⁹ /л	
СОЭ	55 мм/ч	6 мм/ч	12 мм/ч

при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

СРБ — отрицательный, общий белок 75 г/л, альбумины: 36,8%, глобулины: α₁ 2,7%, α₂ 12,1%, β 18,8%, γ 29,6%, А/Г 0,58, аланинаминотрансфераза 24, аспартатаминотрансфераза 33 ед./л, сиаловые кислоты 160 ед., мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 0,050 мкмоль/л, глюкоза крови 3,8 ммоль/л. Антитела к кардиолипину IgG+, IgM отсутствуют. Клинический анализ мочи: плотность 1022 г/л, прозрачность умеренная, белок и сахар — не найдены, лейкоциты 3-5 в п/зр, эритроциты 0-1 п/зр вышл., соли не обнаружены.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 90/мин, преобладание потенциалов левого желудочка.

При эхокардиографии (25.12.13 г.) Аневризма восходящего отдела аорты 5,2 см, дуга аорты — 3,5 см, грудная аорта 1,8 см, аортальный стеноз относительный, ФВ 67%. Повторное исследование (23.01.14 г.) Заключение. Аневризма корня и восходящего отдела аорты, аортальная недостаточность III ст., стеноз аорты — градиент давления между левым желудочком и аортой — 10 мм рт. ст., в нисходящей аорте градиент давления 29 мм рт. ст. Митральная регургитация I ст., трикуспидальная регургитация I ст. ФВ 54%.

Эхонография почек: правосторонний нефроптоз, признаки стенотического кровотока в почечных артериях.

КТ-ангиография торакоабдоминальной аорты (25.12.13 г.). Заключение. КТ-признаки расширения (58 мм) среднего отдела восходящей аорты, диффузного утолщения стенки аорты и магистральных артерий, гемодинамически значимого стеноза устья правой позвоночной артерии (85-90%), гемодинамически значимого стеноза левой подключичной артерии (80-85%). КТ-картина может соответствовать аортоартерииту (синдром Такаясу). ЭГДС 12.12.13 г. Эритематозная ограниченная гастропатия.

Ро-исследование ОГК 14.11.13 г. Легочные поля воздушны. Легочный рисунок

С учетом перечисленных данных был поставлен **заключительный клинический диагноз:** неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), подострое течение, активность III ст., аневризма восходящего отдела аорты, стеноз правой позвоночной артерии 85-90%, стеноз правой подключичной артерии 85%, стеноз почечных артерий; с поражением ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия), с гемопатией (гипохромная анемия, тромбоцитоз).

В стационаре **назначено:** метилпреднизолон, гидроксихлорохин, дипиридамол, пантопразол, циннаризин, индапамид, амлодипин, а также препарат, содержащий железо, марганец и медь. На фоне проводимой терапии снизилась активность процесса, нормализовалась температура, реже беспокоят головные боли.

Рекомендовано: «Д» наблюдение ревматолога, невропатолога, повторная консультация сосудистого хирурга. Продолжить прием внутрь: метилпреднизолон 32 мг/сут, снижая дозу под контролем клинико-лабораторных показателей на 1 мг в неделю, пантопразол 20 мг/сут, гидроксихлорохин 0,2 н/ночь длительно, дипиридамол 75 мг × 3 раза в день — 2 мес, индапамид 1,5 мг утром длительно, амлодипин 2,5 мг/сут — длительно, циннаризин 25 мг × 3 раза в день — 1 мес, препарат железа/марганца/меди 10 мл × 1-2 раза в день 3-4 нед. Противопоказаны физические нагрузки, переохлаждение, избыточная инсоляция.

Комментарий

Диагностика неспецифического аортоартериита основывается на тщательном сборе анамнеза, детальном клиническом обследовании, проведении необходимых лабораторных и инструментальных исследований, применении стандартизованных диагностических критериев.

В соответствии с принятой клинической классификацией выделяют 4 типа поражения аорты при неспецифическом аортоартериите [15, 16].

I тип — изолированное поражение ветвей дуги аорты;

II тип – поражение только торакоабдоминального сегмента аорты с висцеральными ветвями и почечными артериями без вовлечения ветвей дуги аорты;

III тип (или смешанный) представляет собой комбинацию первых двух вариантов;

IV тип – могут поражаться любые отделы аорты, но с обязательным вовлечением ветвей легочной артерии.

Существуют 4 вида сосудистого поражения при артериите Такаюсу: стеноз, окклюзия, дилатация, аневризма. Причем для этого заболевания свойственно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей с наличием стенозов, окклюзий, образованием аневризм у одного и того же пациента [17, 18]. Первоначально воспалительный процесс локализуется в медиа и адвентиции сосуда, а затем переходит на паравазальную клетчатку. Поражение интимы носит вторичный реактивно-гиперпластический характер.

В соответствии с классификацией, предложенной А.В. Покровским (1979 г.), основные клинические симптомы заболевания могут быть представлены в виде 10 синдромов [17]:

- синдром общевоспалительных реакций;
- синдром поражения ветвей дуги аорты;
- синдром стенозирования торакоабдоминальной аорты, или коарктационный синдром;
- синдром вазоренальной гипертензии;
- синдром абдоминальной ишемии;
- синдром поражения бифуркации аорты;
- коронарный синдром;
- синдром аортальной недостаточности;
- синдром поражения легочной артерии;
- аневризматический синдром.

По характеру течения воспалительного процесса выделяют острую, подострую и хроническую стадии неспецифического аортоартериита. По данным НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, описаны следующие варианты клинического течения неспецифического аортоартериита: латентный, подострый и непрерывно рецидивирующий [19].

Клиническая картина неспецифического аортоартериита зависит от бассейна артерий, вовлеченных в воспалительный процесс, и стадии заболевания. Обычно в дебюте заболевания у пациентов отмечаются неспецифические симптомы: общая слабость, субфебрилитет, мигрирующие боли в суставах и мышцах, потеря веса. На этой стадии просвет артерий полностью сохранен. Этот этап болезни еще называют «стадия сохраненного пульса». Заслуживает внимания то обстоятельство, что в 50% случаев наблюдается бессимптомное течение заболевания [18]. Наиболее часто симптомы появляются в стадии стеноза и окклюзии артериальных сосудов. Клинические проявления при поражении ветвей дуги аорты обусловлены ишемией верхних конечностей и головного мозга. Пациенты жалуются на слабость и парестезии в руках. Ишемия головного мозга может проявляться транзиторными ишемическими атаками. Вместе с тем именно при этом типе поражения отмечается значительное расхождение между выраженными поражениями ветвей дуги аорты и скудностью клинических симптомов [20]. При стенозе сонных артерий выявляется головокружение, головные боли, нарушение зрения. Наиболее частой жалобой является каротидия (до 10-20% случаев) – боль в проекции общих сонных артерий [21]. По описанию больных это ноющая или стреляющая боль с локализацией на передней поверхности шеи, возможно с иррадиацией в область нижней челюсти, ушной раковины. При ишемии тонкой или толстой кишки больные предъявляют жалобы на боли в животе и поносы.

При объективном исследовании выявляется ослабление пульса на лучевой артерии, разница между систолическим артериальным давлением (АД) на левой и правой руке составляет более 10 мм рт. ст., аускультативно определяется шум в проекции пораженного сосуда; выявляются ретинопатия и другие признаки, указывающие на ишемию органов и тканей. У половины больных отмечается артериальная гипертензия. Вовлечение почечных артерий может приводить к развитию злокачественной артериальной гипертензии. При длительном течении неспецифического аортоартериита это осложнение развивается у 30-50% пациентов, из них только у половины причиной гипертензии является стеноз почечных артерий. Предполагается, что при неповрежденных почечных сосудах причиной повышения АД является снижение барорецепторного ответа

каротидного синуса, образование корактации аорты, ишемия головного мозга.

В исследовании А.В. Покровского и соавт. [18] отмечено, что в 85% случаев неспецифического аортоартериита наблюдалось поражение брахиоцефальных артерий. Причем более часто вовлекались подключичные артерии (левая почти в 2 раза чаще, чем правая), с локализацией процесса во II и III сегменте, чем и объясняется относительно редкое возникновение синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания. Реже в патологический процесс вовлекаются сонные артерии. За последние десятилетия накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о поражении при неспецифическом аортоартериите сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, что ранее рассматривалось как исключительно редкие осложнения болезни [22]. Продемонстрировано, что органические поражения встречаются более чем у 2/3 больных артериитом Такаюсу и проявляются преимущественно вовлечением центральной нервной системы (70%) и сердца (55,5%), достоверно ($p=0,01$) ухудшающими прогноз [13].

При физикальном обследовании необходимо провести [13]:

- сравнение симметричности пульса в области лучевых артерий;
- измерение АД на обоих верхних и нижних конечностях;
- аускультацию общих сонных артерий, подключичных артерий, брюшной аорты.

Лабораторная диагностика. Результаты лабораторных исследований при артериите Такаюсу обычно неспецифичны и проявляются в виде ускорения СОЭ (в 50-83% случаев), умеренной анемии, тромбоцитоза [2]. Отмечается увеличение СРБ, отражающего активность воспалительного процесса. Имеются отдельные сообщения о возможности применения с диагностической целью для подтверждения неспецифического аортоартериита высокочувствительных маркеров сосудистого воспаления, в частности содержания металлопротеиназы-9 и интерлейкина-6 в сыворотке крови [13].

Инструментальная диагностика. Ангиография является золотым стандартом диагностики неспецифического аортоартериита. Ангиография грудной и брюшной аорты выполняется с целью визуализировать всю аорту и ее отделы [23, 24]. Выделяют 3 основные ангиографические модели: (1) сужения различной степени аорты и/или артерий; (2) мешковидные и/или веретенообразные аневризмы; (3) сочетание того и другого. При ангиографии возможно определение вовлечения в процесс легочной артерии и феномена обкрадывания подключичной артерии, позволяющего провести адекватный выбор эндоскопических процедур (ангиопластики, стентирования). К недостаткам метода относятся: существенная доза облучения и необходимость применения большого количества йодированного контрастного вещества. Кроме того, ангиография может оценить только внутрисосудистую патологию и не позволяет отличить острое внутривенное поражение от стенозического [25]. Для того чтобы уменьшить количество контрастного вещества и повысить качество изображения сосудов меньшего калибра применяется цифровая субтракционная ангиография.

Дуплексное сканирование – наиболее удобная методика обнаружения сосудистого поражения при неспецифическом аортоартериите. Преимуществом ультразвукового исследования является возможность измерения толщины стенок поверхностных сосудов (в частности, толщины интима-медиа сонной артерии – маркера активности процесса) [26]. Наиболее характерным изменением при неспецифическом аортоартериите является равномерное concentрическое сужение сосуда без признаков кальцификации [18]. Это исследование незаменимо на ранних этапах болезни. При подозрении на артериит Такаюсу всем пациентам необходимо проводить дуплексное сканирование сосудов шеи [13].

Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) позволяет оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать аневризмы, в том числе расслаивающиеся, участки кальцификации, сформированный тромб [27]. Поперечное изображение обеспечивает большую точность. Спиральная КТ с контрастированием позволяет построить двух- и трехмерные изображения сосудов. КТ необходима для динамического наблюдения за внутривенными изменениями аорты и легочных артерий [28].

К числу недостатков данного метода относят: высокую стоимость, применение йодсодержащего контрастного вещества и радиологическую нагрузку.

Магнитно-резонансная ангиография (МРТ-ангиография) благодаря высокой чувствительности зарекомендовала себя как метод скрининга васкулитов центральной нервной системы, хотя и с ограниченной специфичностью. МРТ с контрастным усилением и бесконтрастная трехмерная МР-ангиография позволяют легко определить стеноз участков сосудов и обнаружить тонкие морфологические и патологические изменения в артериальной стенке. Значительное утолщение стенки внутри и вокруг аорты наблюдается в острой фазе артериита Такаюсу. Также утолщение стенок сосудов отмечается и в хронической стадии, что указывает на возможность определения активности заболевания на тканевом уровне [29, 30]. Основным недостатком метода является увеличение времени визуализации, а также противопоказаний: наличие у пациента электронных устройств, клипс на сосудах, стентов, кардиостимуляторов и др. хирургических крючков, скоб, металлических швов [30]. Широкому распространению данного метода препятствует высокая стоимость и плохая визуализация кальцифицированных сосудов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). При выявлении метаболической активности, таким образом, определяется наличие воспаления [31]. С помощью ПЭТ возможна визуализация очагов воспаления вне зависимости от степени стеноза артерии, что является преимуществом данного метода в сравнении с эхонографией или ангиографией. С помощью ПЭТ также определяется гемодинамическая недостаточность мозгового кровотока, по данным оценки перфузии мозговой ткани и измерения фракции экстракции кислорода [1].

Классификационные критерии. На сегодняшний день в мировой практике при постановке диагноза неспецифического аортоартериита используют критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов (1990 г.). Наличие любых трех или более критериев артериита Такаюсу характеризуется чувствительностью 91% и специфичностью 98% [8].

Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов для артериита Такаюсу [32]:

1. Развитие клинических проявлений, присущих артерииту Такаюсу, в возрасте до 40 лет.
2. Переменяющаяся хромота. Развитие или нарастание мышечной слабости или дискомфорта в одной или более конечностях (особенно верхних).
3. Снижение высоты пульса на брахиальной артерии(ях).
4. Различие в уровнях систолического артериального давления на руках >10 мм рт. ст.
5. Наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями, или брюшной аортой.
6. Ангиографические изменения: сужение и/или окклюзия аорты, ее проксимальных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Эти изменения обычно фокальные или сегментарные.

В основе инструментальной диагностики аортоартериита ведущую роль играет комбинация лучевых методов – цветового дуплексного сканирования и КТ/МР-ангиографии или рентгенконтрастной ангиографии, что позволяет уточнить локализацию и распространенность поражения артериального русла (уровень доказательства С) [1]. Пациентам с подтвержденным диагнозом неспецифического аортоартериита необходим клинико-лабораторный контроль за активностью воспалительного процесса (уровень доказательства С) [1].

Заключение

Таким образом, неспецифический аортоартериит, несмотря на невысокую распространенность, является сложным для диагностики и опасным заболеванием, заслуживающим пристального внимания клиницистов. Спектр клинических признаков включает как симптомы, обусловленные системным воспалением, так и симптомы ишемии вследствие артериального стеноза или окклюзии. Принимая во внимание скудную и малоспецифическую клиническую картину при артериите Такаюсу, ряд авторов рекомендуют всем лицам моложе

50 лет с повышенными показателями скорости оседания эритроцитов и/или С-реактивного белка в отсутствие очевидных причин для их повышения скрининговое дуплексное сканирование артерий дуги аорты и брюшной аорты [13]. Важно подчеркнуть, что правильная организация медикаментозного лечения, проведение своевременного оперативного вмешательства при необходимости, а также диспансерное наблюдение врача улучшают прогноз жизни пациентов с неспецифическим аортоартериитом.

Литература

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокурено Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Российский согласительный документ. – Москва, 2013. – 72 с.
2. Guido R., Domenico A., Alessandro B. et al. Aortic aneurysms in Takayasu arteritis [Online] 2001 // По материалам сайта www.intechopen.com
3. Дядюк А.И., Зборовский С.П. Артериит Такаюсу // Здоров'я України. – 2012. – Тематический выпуск «Кардиология». – С. 60-61.
4. Vidhate M., Garg R.K., Yadav R., Kohli N., Naphade P., Anuradha H.K. An unusual case of Takayasu's arteritis: Evaluation by CT angiography // Ann Indian Acad Neurol. – 2011. – Vol. 14 (4). – P. 304-306.
5. Kothari S.S. Takayasu's arteritis in children – a review // Images Pediatr Cardiol. – 2001. – Vol. 3 (4). – P. 4-23.
6. Чихладзе Н.М., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы при неспецифическом аортоартериите // Системные гипертензии. – 2008. – № 4.
7. Hedna V.S., Patel A., Bidari S., Elder M., Hoh B.L., Yachnis A., Waters M.F. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review // Surg Neurol Int 2012, 3: 132.
8. Зотиков А.Е., Суслов А.П., Минкина А.Е. с соавт. Иммунологические механизмы развития неспецифического аортоартериита. Тер. Архив. – 1990. – № 4. – С. 114-118.
9. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга. 1999; 616 с.
10. Семенова Е.Н., Генералов С.Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита // Тер. арх. – 1998. – № 11. – С. 50.
11. Watts R., Al-Taiar A., Mooney J., Scott D., Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK // Rheumatol. – 2009. – Vol. 48 (8). – P. 1008-1011.
12. Yadav M.K., Leeneshwar H., Rishi J.P. Pulseless cardiomyopathy // J Assoc Physicians India. – 2006. – Vol. 54 (1). – P. 814-816.
13. Смитиенко И.О. Клинические варианты органических поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаюсу // Автореф. канд. мед. н., 2010, 22 с.
14. Sadurska E., Jawniak R., Majewski M., Czekajaska-Chehab E. Takayasu arteritis as a cause of arterial hypertension. Case report and literature review // Eur J Pediatr 2012, 171: 863-869.
15. Ueno A., Awane Y., Wakabayashi K. et al. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with elongated coarctation. Jap Heart J 1967; 8: 538-44.
16. Lupi-Herera E., Sanches-Torres G., Varchushamer J. et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 1977; 93: 94-103.
17. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. М.: Медицина. 1979.
18. Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И. Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу). М.: ИРСИС. 2002.
19. Arabidze G.G., Abugova S.P., Domba G.U. Non-specific aortoarteritis. Clinical course and long-term medical treatment // Inter Angio. – 1985. – 4: 165-9.
20. Ringleb P.A., Strittmatter E.I., Loefer M. et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu Arteritis in Europe. Rheumatology 2005; 44 (8): 1012-5.
21. Vanoli M. et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 53. – P. 100-107.
22. Zelichowski G. Problems with therapy for renovascular hypertension in Takayasu's arteritis on the basis of two cases // Pol Merkuriz Lek. 2000. – Vol. 9. – P. 849-854.
23. Kissin E.Y., Merkel P.A. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis // Curr Opin Rheumatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 31-37.
24. Natri M.V., Baptista L.P., Baroni R.H. et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis // Radiographics. – 2004. – Vol. 24. – P. 773-786.
25. Mason J.C. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management // Nature reviews Rheumatology. – 2010. – Vol. 6. – P. 407-416.
26. Perera A.H., Mason J.C., Wolfe J.H. Takayasu Arteritis: Criteria for Surgical Intervention Should Not Be Ignored // International Journal of Vascular Medicine. – 2013. – Vol. 2013, 8 p.
27. Schurgers M., Dujardin K., Crevits I., Mortelmans L., Blockmans D. Takayasu's arteritis in a young Caucasian female: case report and review // Acta Clin Belg. – 2007. – Vol. – 62 (3). – P. 177-83.
28. Soto M.E., Melendez-Ramirez G., Kimura-Hayama E. et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis // JACC Cardiovasc Imaging. – 2011. – Vol. 4 (9). – P. 958-966.
29. Matsunaga N., Hayashi K., Okada M., Sakamoto I. Magnetic resonance imaging features of aortic diseases // Top Magn Reson Imaging. – 2003. – 14: 253-266.
30. Halefoglu A.M. & Yakut S./ Role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of Takayasu arteritis // Australas Radiol. – 2005. – 49: 377-381.
31. Henes J.C., Mueller M., Pfannenber G., Kanz L., Koetter I. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: Assessment of response by PET/CT // Clin Exp Rheumatol. – 2011. – Vol. 29 (Suppl. 64). – P. S43-8.
32. Mukhtyar C. et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 318-323.

Практическое руководство об использовании пероральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Так, ФП, 5-кратно повышая риск инсульта, отвечает за его развитие в 15-20% случаев (P. Wolf et al., 1987, P. Wolf et al., 1991). Это объясняется тем, что при ФП возникают условия для формирования в ушке левого предсердия тромбов с последующей их эмболией в сосуды головного мозга. Как правило, инсульт, обусловленный ФП, имеет более тяжелое течение, чем заболевание, вызванное иными причинами. В частности, у таких пациентов выше частота летального исхода, ниже вероятность выписки из стационара домой, больше риск функционального либо неврологического дефицита (H. Jorgensen et al., 1996; M. La-massa et al., 2001). ФП является болезнью преимущественно пожилых пациентов. Например, если ее распространенность среди лиц в возрасте 55-60 лет составляет 0,4-1,0%, то у лиц старше 85 лет данный показатель возрастает до 10-20%. В связи с тенденцией к старению популяции ожидается, что к 2050 году распространенность ФП увеличится вдвое (A. Go et al., 2001, J. Heeringa et al., 2006, G. Naccarelli et al., 2009).

Для того чтобы снизить риск инсульта, а также эмболий прочих локализаций, всем больным с ФП, имеющим дополнительные факторы риска, рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты – ПАК (A. Camm et al., 2010, V. Fuster et al., 2011). На протяжении более чем 50 лет единственными доступными ПАК были антагонисты витамина К (АВК), в частности варфарин. В метаанализе R. Narti соавт. (2007) показано, что у пациентов с ФП варфарин снижает возникновение инсульта на 64%. Однако АВК присущ ряд недостатков, к которым относят отсроченность действия, потребность в корректировке и постоянном мониторинге дозы, характеризующейся достаточно узким терапевтическим диапазоном, необходимость в диетических ограничениях, способность взаимодействовать со множеством других лекарственных средств. Это стимулировало разработку ряда новых ПАК (НПАК), в настоящее время уже активно используемых для лечения пациентов с ФП. Указанные препараты по сравнению с АВК обладают вполне отчетливыми преимуществами. Тем не менее ряд аспектов клинического применения НПАК требуют отдельного обсуждения. Также необходимо выяснить, чем именно отличаются друг от друга различные НПАК.

Данные клинических испытаний по применению НПАК при ФП

К числу НПАК, используемых для профилактики инсульта у больных с ФП, принадлежат дабигатран, ривароксабан и апиксабан. По сравнению с варфарином НПАК обладают большими специфичностью (мишенью их действия является только один фактор свертывающей системы) и быстродействием (пиковая концентрация достигается за 2-4 ч vs 72-96 ч для варфарина), меньшими периодом полувыведения (5-17 ч vs 40 ч) и взаимодействием с прочими лекарственными средствами, отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами, а значит, и потребности в диетических ограничениях (табл. 1) (B. Eriksson et al., 2011, J. Ansell, 2010, S. Harder, 2012). Поскольку НПАК характеризуются более предсказуемым, чем варфарин, фармакокинетическим профилем, их можно назначать в фиксированной дозе без рутинного

мониторинга коагулограммы. В отличие от варфарина все НПАК в той или иной мере выводятся почками, что имеет важное практическое значение.

Эффекты дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов с ФП неклапанного генеза изучены в четырех завершённых клинических испытаниях (КИ) III фазы: RE-LY (S. Connolly et al., 2009), ROCKET AF (M. Patel et al., 2011), ARISTOTLE (C. Granger et al., 2011) и AVERROES (S. Connolly et al., 2011). В РКИ RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE НПАК сопоставляли с варфарином, тогда как в КИ AVERROES апиксабан сравнивали с аспирином. КИ ROCKET AF, ARISTOTLE и AVERROES были двойными слепыми исследованиями (ROCKET AF, 2010, R. Lopes et al., 2010; J. Eikelboom et al., 2010). В КИ RE-LY участие в группах дабигатрана и варфарина не ослеплялось, однако субисследование двух подгрупп дабигатрана (в дозе 110 vs 150 мг 2 раза в сутки) выполнялось как двойное слепое (M. Ezekowitz et al., 2009). Основные характеристики указанных выше КИ представлены в таблице 2.

Клинические руководства по применению НПАК

В 2012 г. клинические руководства по антикоагулянтной терапии были существенно обновлены, особенно в той их части, которая касается применения новейших антитромботических средств для профилактики инсульта при ФП. Так, АНА/ААА, с целью предупреждения у таких пациентов первичного либо повторного инсульта, помимо дабигатрана и варфарина, стали рекомендовать также ривароксабан и апиксабан (K. Furie et al., 2012). Подбор дозы НПАК теперь должен осуществляться с учетом функции почек и наличия у больного факторов риска инсульта. Варфарин остается препаратом выбора для тех пациентов с умеренным или высоким риском инсульта, у которых прием АВК признан безопасным. В то же время согласно обновленному клиническому руководству ESC (2012), положения которого основаны на тщательном анализе соотношения «риск/польза», у большинства больных с неклапанной ФП, которым необходимо проведение антикоагулянтной терапии, АВК можно заменить на любой из трех НПАК (A. Camm et al., 2012). Еще одним аспектом, который был обновлен, явился подбор дозы ривароксабана и дабигатрана в зависимости от функции почек и риска кровотечения. Канадское кардиологическое общество (2012) в случаях, когда показано лечение ПАК, также отдает предпочтение не варфарину, а дабигатрану, ривароксабану или апиксабану (A. Skanes et al., 2012). В обновлении (J. You et al., 2012) 9-й редакции Руководства для клинической практики Американского колледжа специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (совместно с ACCF/АНА/ААА, 2011) при неклапанной ФП в качестве единственной альтернативы варфарину называется дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Нужно, однако, отметить, что ко времени создания этого Руководства для применения у пациентов с ФП был доступен только данный препарат.

Дабигатран, ривароксабан и апиксабан служат препаратами выбора для профилактики инсульта и системной эмболии неклапанной ФП у взрослых пациентов с ≥ 1 дополнительным фактором риска. Возможно, НПАК показаны тем больным, которые не могут/не хотят принимать АВК либо

у которых на фоне терапии АВК отмечается лабильность международного нормализационного отношения – МНО (табл. 3). При этом необходимо учитывать противопоказания и предпринимать соответствующие меры предосторожности (табл. 4). Например, дабигатран, ривароксабан и апиксабан не следует назначать больным с продолжающимся кровотечением либо сниженной функцией почек (клиренс креатинина < 15 мл/мин). Кстати, в Европе дабигатран противопоказан при клиренсе креатинина, равном < 305 мл/мин. Также дабигатран нельзя принимать больным, у которых уровень печеночных ферментов в ≥ 2 раза превышает верхнюю границу нормы. Ривароксабан противопоказан, если в ответ на его прием ранее возникала тяжелая аллергическая реакция, а также при наличии заболевания печени, сопровождающегося коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений, включая градации В и С по шкале Чайлда-Пью. Эти же состояния служат противопоказанием для апиксабана. Кроме того, апиксабан нельзя назначать при прочей патологии, ассоциирующейся со значимым риском больших кровотечений, и в случае приема прочих антикоагулянтов (за исключением ситуаций, когда требуется переход с одного препарата на другой).

У части пациентов прием дабигатрана, ривароксабана и апиксабана возможен лишь при соблюдении ряда предосторожностей (табл. 3 и 4). К таким больным относятся лица с повышенным риском кровотечений (вследствие той или иной сопутствующей патологии либо приема антиромботических средств). В таких ситуациях необходимо тщательное отслеживание симптомов, которые могут указывать на кровотечение или анемию. К особой категории пациентов также принадлежат лица с почечной дисфункцией.

По данным КИ RE-LY, риск экстракраниального кровотечения на фоне приема дабигатрана (в любой из 2 доз) и варфарина зависит от возраста больного: у молодых лиц более безопасен дабигатран, у пожилых – варфарин (J. Eikelboom et al., 2011). Поэтому европейские регуляторные органы считают, что у лиц в возрасте ≥ 75 лет (так же, как и при наличии массы тела < 50 кг) прием дабигатрана повышает риск кровотечений, а пациенты, возраст которых составляет ≥ 80 лет должны получать данный препарат в более низкой дозе (110 мг 2 раза в сутки). Исходя из результатов, полученных в КИ, на эффекты ривароксабана возраст и масса

тела больного сколько-нибудь существенного влияния не оказывают (M. Patelet al., 2011, J. Halperin et al., 2012). Соответственно необходимость в коррекции дозы ривароксабана в зависимости от этих особенностей пациента отсутствует. В исследовании ARISTOTLE апиксабан назначали в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В то же время препарат использовали в дозе 2,5 мг, если больной имел ≥ 2 из следующих критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л (C. Granger et al., 2011). Рекомендации Американского и Европейского регуляторных органов по дозированию и прочим аспектам применения данных препаратов приведены в таблице 4.

В обновленной версии Руководства ESC (2012) представлена дополнительная информация, касающаяся выбора дозы дабигатрана. У большинства пациентов более предпочтительным является прием препарата в дозе не 110, а 150 мг 2 раза в сутки (A. Camm et al., 2012). Доза 110 мг дважды в сутки рекомендуется лицам ≥ 80 лет; в случае приема препаратов, которые могут взаимодействовать с дабигатраном (например, верапамила); при высоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HASBLED ≥ 3) или умеренно выраженной дисфункции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) (A. Camm et al., 2012). Также данное Руководство рекомендует назначение ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки всем больным, кроме пациентов, у которых сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 или клиренс креатинина 30-49 мл/мин) (A. Camm et al., 2012).

В КИ, изучавших эффективность НПАК при ФП, пациентам с рядом состояний не включали. К таким состояниям, в частности, относили клапанные пороки сердца, ФП с последующим восстановлением синусового ритма, высокий риск или наличие в анамнезе кровотечений, заболевания печени, тяжелую патологию почек, запланированную процедуру абляции, прочие (помимо ФП) показания для проведения длительной антикоагулянтной терапии. Соответственно, если у пациента имеется одно либо несколько из перечисленных состояний, назначение НПАК считается нецелесообразным.

Savelieva I., Camm A.J. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2014 Jan;37(1):32-47.

Сокращенный перевод с англ. Глеба Данина

Таблица 2. Основные характеристики КИ, в которых изучались эффекты НПАК у пациентов с ФП неклапанного генеза

Характеристика	Исследование			
	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES
Изучаемый препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Апиксабан
Препарат сравнения	Варфарин	Варфарин	Варфарин	Аспирин
Количество больных	18 113	14 264	18 201	5599
Средний возраст либо его медиана, годы	Средний – 71	Медиана – 73	Медиана – 70	Медиана – 70
Средний балл по шкале CHADS2	2,1	3,5	2,1	2,0-2,1
Терапия АВК в анамнезе, %	50	62	57	15
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	20	55	19	14
Доза НПАК	110 или 150 мг 2 раза в сутки	20 мг 2 раза в сутки	5 мг 1 раз в сутки	5 мг 2 раза в сутки

Таблица 3. Целесообразность назначения НПАК различным категориям пациентов с ФП

Группа больных	Целесообразность назначения НПАК	Пояснения
Нуждающиеся в назначении ПАК, однако не желающие или не имеющие возможности принимать АВК	Может быть рассмотрена	В данную группу входят пациенты с аллергией/повышенной чувствительностью к АВК либо больные испытывающие страх перед возможностью кровотечения (в том числе внутричерепного кровоизлияния)
Нуждающиеся в назначении ПАК, однако ранее АВК не принимавшие (впервые выявленная ФП)	Может быть рассмотрена (так же, как и прием АВК)	К факторам, которые могут повлиять на выбор того или иного препарата, относят наличие противопоказаний к назначению НПАК (например, клиренс креатинина < 15 мл/мин (табл. 4)) или высокая стоимость (прямые либо косвенные траты)
Принимающие АВК и имеющие на этом фоне переменное МНО	Может быть рассмотрена	Если вариабельность МНО обусловлена низкой приверженностью к назначаемой терапии, НПАК не будут иметь никаких преимуществ перед АВК. В тех случаях когда вариабельность МНО связана со взаимодействием антикоагулянта с другим препаратом либо продуктами питания/алкоголем, НПАК могут оказаться эффективны. НПАК, вероятно, способны снижать риск внутричерепных кровоизлияний у пациентов, у которых значения МНО часто превышают терапевтический предел
Принимающие АВК и имеющие на этом фоне стабильное МНО	Сомнительна (в отсутствие приводящих факторов)	Преимущества, связанные с приемом АВК, становятся более отчетливыми на фоне хорошего контроля МНО. Переход с одного антикоагулянта на другой возможен лишь при тщательном наблюдении за пациентом. Прием дабигатрана может приводить к побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта

Таблица 1. Сопоставление НПАК и варфарина

Характеристика	Препарат	НПАК		
		Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан
Точка приложения	Синтез факторов свертывания крови, зависимость от витамина К (II, VII, IX, X)	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность	$> 95\%$	$\sim 6\%$	$> 80\%$	$> 50\%$
Время достижения максимальной активности	72-96 ч	2 ч	2,5-4,0 ч	3 ч
Период полувыведения	40 ч	14-17 ч	5-9 ч (у молодых и здоровых лиц), 11-13 ч (у пожилых пациентов)	8-15 ч
Частота назначения при ФП	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки
Взаимодействие	Многочисленные препараты, в том числе субстраты CYP2C9, CYP3A4 и CYP1A2, разнообразные продукты питания	Мощные ингибиторы Р-гликопротеина и индукторы	Мощные индукторы CYP3A4, мощные ингибиторы CYP3A4 и Р-гликопротеина	Мощные ингибиторы / индукторы CYP3A4 и Р-гликопротеина
Почечное выведение	$< 1\%$	$\sim 80\%$	$\sim 33\%$	$\sim 27\%$

Таблиця 4. Основные принципы назначения НПАК при ФП неклапанного генеза

Принцип	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Рекомендуемая доза	150 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в сутки (допустим прием во время еды)	5 мг 2 раза в сутки
Альтернативный режим дозирования	EMA: 110 мг 2 раза в сутки у пациентов ≥ 80 лет или у лиц, принимающих верапамил; рассмотреть целесообразность такого дозирования в случае низкого риска тромбоэмболических осложнений и высокого риска кровотечений FDA: 75 мг 2 раза в сутки если клиренс креатинина равен 15-30 мл/мин; следует рассмотреть целесообразность приема в дозе 75 мг 2 раза в сутки, если клиренс креатинина равен 30-50 мл/мин и пациент принимает дронедазон или системно действующий кетоконазол	EMA: 15 мг 1 раз в сутки, если клиренс креатинина равен 15-49 мл/мин FDA: 15 мг 1 раз в сутки, если клиренс креатинина равен 15-50 мл/мин	EMA: 2,5 мг 2 раза в сутки, если у пациента ≥ 80 лет или с массой тела < 60 кг уровень сывороточного креатинина составляет $\geq 1,33$ мкмоль/л; 2,5 мг 2 раза в сутки при клиренсе креатинина 15-49 мл/мин FDA: 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с наличием 2 из следующих критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень сывороточного креатинина $\geq 1,5$ мг/дл
Оценка почечной функции	Функцию почек следует оценивать до начала и периодически на фоне приема препарата EMA: Почечную функцию следует оценивать не реже 1 раз в год или, при необходимости, чаще; в определенных клинических ситуациях функция почек может ухудшаться (например, на фоне гиповолемии, дегидратации либо при приеме некоторых медикаментов) FDA: Функцию почек следует оценивать периодически, по клиническим показаниям (чаще, если возникают состояния, которые чреваты ухудшением функции почек). Терапию необходимо корректировать в зависимости от функционального состояния почек		
Противопоказания или группы больных, которым назначение препарата не может быть рекомендовано	EMA: Клиренс креатинин < 30 мл/мин FDA: Рекомендации по выбору дозы у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют; клинически значимое неостановленное кровотечение; травма с повышенным риском кровотечения; спонтанное или ятрогенное нарушение гемостаза; повреждение или заболевание печени, которое потенциально может сократить продолжительность жизни; ≥ 2 -кратное увеличение уровня ферментов печени; возраст < 18 лет; повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата	Клиренс креатинин < 30 мл/мин; клинически значимое продолжающееся кровотечение; патология печени, ассоциирующаяся с коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений (градация В и С по шкале Чайлда-Пью); возраст < 18 лет; беременность или кормление грудью; гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата	EMA: Клиренс креатинина < 15 мл/мин; клинически значимое продолжающееся кровотечение; патология печени, ассоциирующаяся с коагулопатией и клинически значимым риском геморрагических осложнений; гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата; травмы или соматические заболевания, ассоциирующиеся со значимым риском больших кровотечений; одновременное введение прочих антикоагулянтов FDA: Неостановленное кровотечение, тяжело протекающая реакция гиперчувствительности
Назначение с соблюдением предосторожностей (при необходимости тщательный контроль за наличием кровотечений/развитием анемии)	EMA: Умеренно выраженное повреждение почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), масса тела < 50 кг или возраст ≥ 75 лет, повышенный риск геморрагических осложнений (врожденные или приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения или функциональные тромбоцитопатии, пептическая язва желудочно-кишечного тракта в фазе обострения, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, недавнее проведение биопсии или крупная травма, недавнее внутричерепное кровоизлияние, оперативное вмешательство на глазу, головном/спинном мозге, инфекционный эндокардит)	EMA: Клиренс креатинина 15-29 мл/мин, повышенный риск геморрагических осложнений (врожденные или приобретенные геморрагические диатезы, неконтролируемая артериальная гипертензия, пептическая язва желудочно-кишечного тракта в фазе обострения сейчас либо в недавнем прошлом, сосудистая ретинопатия, недавнее внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние, недавнее оперативное вмешательство на глазу, головном/спинном мозге, бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе)	EMA: Все пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для исключения геморрагических осложнений; особая осторожность необходима при одновременном приеме антиагрегантов, оперативных вмешательствах и инвазивных процедурах (отмена препарата за 48 ч), заболеваниях почек и печени, возрасте ≥ 80 лет FDA: Может вызвать тяжелые, потенциально фатальные кровотечения. При появлении симптомов возможного кровотечения необходима их незамедлительная клиническая оценка. Не рекомендуется имплантация искусственных клапанов сердца
Специальные меры предосторожности		FDA: С учетом того что ФП повышает риск тромбозов, при необходимости отмены препарата (по любой причине, кроме кровотечения) следует рассмотреть возможность назначения другого антикоагулянта	FDA: Если назначение препарата должно быть прекращено (по любой причине, кроме кровотечения) обязательно следует назначить другой антикоагулянт
Лекарственные средства, которые не следует назначать одновременно с НПАК (всем пациентам)	EMA: Индукторы Р-гликопротеина (например, рифампицин, зверобой, карбамазепин или фенитоин), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), противопоказаны кетоконазол для системного приема, циклоспорин, итраконазол, такролимус, дронедазон FDA: Индукторы Р-гликопротеина (например, рифампин), ингибиторы Р-гликопротеина (дронедазон, кетоконазол для системного приема)	EMA: Высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловые антимикотики (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир) FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, лопинавир/ритонавир, индинавир/ритонавир, кониваптан), индукторы Р-гликопротеина и СYP3A4 (например, карбамазепин, фенитоин, рифампин, зверобой)	EMA: Высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловые антимикотики (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир); высокоактивные индукторы Р-гликопротеина и СYP3A4: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой FDA: Высокоактивные индукторы СYP3A4 и Р-гликопротеина (например, рифампин, карбамазепин, фенитоин, зверобой)
Лекарственные средства, которые не следует назначать одновременно с НПАК пациентам с патологией почек	FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина (например, кетоконазол для системного приема, дронедазон, верапамил, амиодарон, хинидин, кларитромицин), если клиренс креатинина < 30 мл/мин		
Лекарственные средства, одновременный прием которых с НПАК требует осторожности (для всех пациентов)	EMA: Некоторые высокоактивные ингибиторы Р-гликопротеина (могут повысить концентрацию дабигатрана), например амиодарон, верапамил, хинидин, кларитромицин; препараты, повышающие риск кровотечений (антиагреганты, гепарин, фибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства)	EMA: Высокоактивные индукторы Р-гликопротеина (могут снизить концентрацию ривароксабана), например рифампин, рифампицин, зверобой, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал; препараты, повышающие риск кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные средства, аспирин, прочие антиагреганты либо иные антитромботические средства)	FDA: При одновременном приеме высокоактивных ингибиторов СYP3A4 и Р-гликопротеина (например, кетоконазола, итраконазола, ритонавира, кларитромицина) рекомендуется снижение дозы препарата до 2,5 мг 2 раза в сутки
Лекарственные средства, одновременный прием которых с НПАК требует осторожности (для пациентов с почечной дисфункцией)		EMA: Высокоактивные ингибиторы СYP3A4 (могут повышать концентрацию ривароксабана), например кларитромицин, телитромицин FDA: Ингибиторы Р-гликопротеина и слабые/умеренно активные ингибиторы СYP3A4 (могут повышать концентрацию ривароксабана), например амиодарон, дилтиазем, верапамил, хинидин, ранолазин, дронедазон, фелодипин, эритромицин и азитромицин; при почечной дисфункции эти средства допустимо использовать лишь в том случае, если их потенциальная польза перевешивает тот вред, который они могут причинить	EMA: Пациентам с тяжелым поражением почек не рекомендован прием высокоактивных ингибиторов Р-гликопротеина и СYP3A4: азоловых антимикотиков (кетоконазола, итраконазола, вориконазола, посаконазола), ингибиторов протеазы ВИЧ (ритонавира) FDA: Какие-либо указания отсутствуют
Рекомендации по переходу с АВК на НПАК	Отмена АВК и начало приема дабигатрана после того, как МНО снизится до $< 2,0$	Отмена АВК и начало приема ривароксабана после того, как МНО достигнет $\leq 3,0$ (EMA) или $< 3,0$ (FDA)	EMA: Отмена варфарина или другого АВК и начало приема апиксабана после того, как МНО достигнет $< 2,0$ FDA: Отмена варфарина и начало приема апиксабана после того, как МНО достигнет $< 2,0$
Рекомендации по переходу с НПАК на АВК	EMA: Срок назначения АВК определяется клиренсом креатинина. Если этот показатель составляет ≥ 50 мл/мин, прием АВК следует начинать за 3 дня до предполагаемой отмены дабигатрана. Если клиренс креатинина равен 30-49 мл/мин, прием АВК следует начинать за 3 дня до предполагаемой отмены дабигатрана FDA: Если клиренс креатинина составляет 15-30 мл/мин, терапию АВК начинают за 1 сут до отмены дабигатрана	EMA: АВК и ривароксабан следует принимать совместно до тех пор, пока МНО не повысится до $\geq 2,0$. Стандартную стартовую дозу АВК назначают на протяжении первых 2 сут переходного периода, после чего дозу АВК подбирают, руководствуясь значениями МНО. МНО не следует определять раньше, чем через 24 ч с момента приема последней дозы ривароксабана FDA: Следует отменить ривароксабан, а затем вместо следующей дозы этого препарата назначить парентеральный антикоагулянт/АВК	EMA: После начала приема АВК апиксабан необходимо принимать в течение еще по меньшей мере 2 сут. Спустя 2 сут следует определить МНО, после чего решают вопрос о допустимости приема еще одной дозы апиксабана. Совместный прием 2 препаратов продолжают до тех пор, пока МНО не достигнет 2,0 FDA: Для того чтобы оценить адекватность дозы варфарина, определять МНО на фоне одновременного приема двух препаратов нецелесообразно. При необходимости продолжения антикоагулянтной терапии нужно отменить апиксабан, а затем вместо следующей дозы этого препарата назначить парентеральный антикоагулянт или АВК. Парентеральный антикоагулянт отменяют, если МНО достигает приемлемого уровня
Пропуск приема	При пропуске дозы принимать препарат в двойной дозе не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять в тот же день как можно скорее. Если временной промежуток между приемом пропущенной и очередной дозой составляет < 6 ч, следует принимать только очередную дозу препарата	EMA: При пропуске дозы принимать двойную дозу препарата в тот же день не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять сразу же и на следующий день принимать в рекомендуемой дозе 1 раз в сутки FDA: Если препарат не был принят своевременно, необходимо в тот же день как можно скорее принять лекарство в требуемой дозе. Для пациентов, получающих 15 или 20 мг препарата в сутки, следует немедленно принять пропущенную дозу препарата	При пропуске дозы принимать препарат в двойной дозе не следует. Если препарат не был принят вовремя, его следует принять в тот же день как можно скорее. Необходимо возобновить двукратный прием препарата

**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природніх рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.
J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Ейч.
Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608,
м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50



Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкцій №4 у пластиковому контейнері.
Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування важкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом: поліартикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію; тяжкий активний анкілозуючий спондиліт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного важкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвиль). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсиса. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. **Побічна дія:** Інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатітах В та С, злоякісних новоутвореннях та гематологічних порушеннях в анамнезі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** сумісне застосування з анакірою, абатацептом та сульфалазином не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт - хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантої ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво № UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

Е.А. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности



Е.А. Гармиш

Заболевания скелетно-мышечной системы занимают второе место в мире в структуре причин, приводящих к нетрудоспособности, и характеризуются неуклонным ростом этого показателя. Так, в период с 1990 по 2010 год нетрудоспособность в этой группе заболеваний возросла на 45%. Наиболее значимыми в медицинском и социальном отношении патологиями являются боль в нижней части спины, остеоартроз, остеопороз, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит (АС).

Распространенность АС варьирует от 0,1 до 2,5%, ежегодная заболеваемость составляет 0,3-7,3 на 100 тыс. населения. По данным различных исследований, от 13 до 20% больных АС полностью теряют трудоспособность через 20 лет от начала заболевания. Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 20 до 40 лет. Болезнь имеет прогрессирующее течение, вызывая распространенные необратимые структурные изменения в позвоночнике и суставах, оказывает влияние на психическое состояние пациентов. К сожалению, зачастую лечение АС начинается слишком поздно – как и при подагре, когда аллопуринол назначается впервые уже при наличии тофусов.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов со спондилоартритами (SpA), включая анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА; 2014), основной целью лечения этих заболеваний является максимальное сохранение качества жизни и социальной функции пациента путем контроля симптомов, предотвращения структурных изменений в суставах, нормализации или предупреждения потери их функции, минимизации риска коморбидности. Цель лечения достигается с помощью постоянного мониторинга активности заболевания и коррекции терапии с учетом краткосрочных и долгосрочных результатов лечения (A. Rheum Dis, 2014).

Подводя итоги прошедшей Декады заболеваний костей и суставов, мы наблюдаем радикальное изменение целей лечения всех ревматических заболеваний с акцентом на долгосрочную эффективность и оптимизацию методов терапии с учетом соотношения риск/польза.

Рассмотрим основные проблемы, которые существуют сегодня в области лечения пациентов с SpA. В настоящее время значительные затруднения вызывает долгосрочная стратегия лечения SpA с преобладанием поражения осевого скелета. На сегодня не существует доказательств эффективности стандартных болезньмодифицирующих препаратов (БМП) и глюкокортикоидов (A. Rheum Dis, 2011) в лечении таких пациентов. Арсенал стандартного лечения при аксиальной форме SpA ограничен нестероидными противовоспалительными препаратами. В случае их неэффективности единственной альтернативой являются блокаторы фактора некроза опухоли (TNF). Снижение интенсивности воспаления при лечении блокаторами TNF позволяет пациентам выполнять физические упражнения в полном объеме, что является едва ли не единственным способом борьбы против избыточного костеобразования.

Согласно рекомендациям по лечению SpA ASAS/EULAR (2010), блокаторы фактора некроза опухоли (TNF) должны быть назначены пациентам со стабильно высокой активностью, несмотря на проведение стандартной терапии в соответствии с руководством ASAS. В настоящее время на нашем рынке представлены три препарата этой группы: моноклональные антитела инфликсимаб и адалимумаб и растворимый рецептор TNF этанерцепт. Все три препарата продемонстрировали равную эффективность в клинических исследованиях, когда ASAS 20 было достигнуто более чем у 60% пациентов по сравнению с 20% в группе плацебо.

Эффективность этанерцепта при АС была оценена более чем в 10 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Результаты первого исследования с участием 40 пациентов, получавших этанерцепт в течение 4 мес в дозе 25 мг 2 раза в неделю, были

опубликованы в 2002 г. В этом исследовании ASAS 20 было достигнуто у 80% пациентов в группе активного лечения и у 30% – в группе плацебо. Кроме того, в группе активного лечения зарегистрировано статистически значимое улучшение по вторичным конечным точкам (активность болезни, оцениваемая врачом по шкале ВАШ, уровень СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), экскурсия грудной клетки). Пациенты группы плацебо при переходе на прием этанерцепта (через 4 мес) быстро достигали клинического эффекта и к 10-му месяцу лечения не имели статистических различий по частоте достижения ASAS 20 с больными, исходно получавшими этанерцепт.

В 2003 г. опубликованы данные РКИ с участием пациентов с АС, которые в первой фазе получали этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю или плацебо в течение 6 нед. Конечная точка – улучшение по BASDAI 50 было достигнуто у 57% больных в группе этанерцепта и у 6% в группе плацебо, ASAS 20 – у 78,6 и у 25% соответственно. Во второй фазе исследования 56% пациентов из группы плацебо достигли BASDAI 50 в течение 12 нед лечения, затем прием этанерцепта был отменен у всех пациентов. Обострение наблюдалось у 75% больных в среднем через 27 нед. Такие пациенты были включены в 54-недельное открытое исследование эффективности этанерцепта, где 57,7% больных достигли 50% улучшения по BASDAI и 73,1% – ASAS 20. Эти данные демонстрируют высокую эффективность лечения при повторном назначении препарата.

В другом РКИ, опубликованном также в 2003 г., эффективность этанерцепта оценивали уже у 277 пациентов. В течение 12 нед двойной слепой фазы ASAS 20 достигли 59% больных в группе этанерцепта и 28% в группе плацебо, к 24-й неделе – 57 и 22% соответственно (p=0,001). ASAS 50 и 70 достигли 40 и 20% больных соответственно. В открытой фазе этого исследования 257 пациентов получали этанерцепт в течение 168 нед. У 71% лиц, исходно получавших данный препарат, имел место стабильный эффект с достижением ASAS 20 к 96-й неделе и у 81% – к 192-й неделе. У пациентов, которым заменили плацебо на этанерцепт, в открытой фазе была достигнута эффективность лечения, равная таковой в группе пациентов, исходно принимавших этанерцепт.

В 2011 г. в открытом исследовании ASCEND оценивалась сравнительная эффективность сульфасалазина и этанерцепта у 566 пациентов с АС, ранее не получавших биологических препаратов. Большинство (70%) больных обеих групп имели периферический артрит, 28% ранее лечились другими БМП. Пациенты были рандомизированы на группы этанерцепта 50 мг 1 раз в неделю и сульфасалазина 3 г/сут в течение 16 нед. Этанерцепт значительно превосходил сульфасалазин по количеству пациентов, которые достигли ASAS 20 (76 % по сравнению с 53%; p=0,0001).

Недавний метаанализ (n=1570) позволил провести оценку сравнительной эффективности этанерцепта в европейской и китайской популяциях. В 9 РКИ 72% пациентов, которые получали этот препарат, достигли ASAS 20 по сравнению с 28% в группе плацебо (p=0,00001) без существенной разницы между результатами исследований. Аналогичные результаты получены для показателей: ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70, частичная ремиссия, BASMI, BASDAI, BASFI. При анализе отдельных показателей этанерцепт был

эффективен в отношении боли в спине, ночной боли, утренней скованности. По сравнению с китайской когортой пациенты-европейцы имели более высокую частоту достижения ASAS 40 и ASAS 50, частичной ремиссии, а также побочных явлений, требующих неотложной помощи.

Таким образом, блокаторы TNF демонстрируют высокую эффективность в течение всего периода лечения. Однако в международных рекомендациях, составленных на основе данных РКИ, отсутствуют какие-либо указания на оптимальную продолжительность терапии блокаторами TNF и не обсуждается вопрос их кратковременного применения – эти вопросы поднимаются только в странах, в которых отсутствует страховая медицина. Кроме того, в клинической практике мы ограниченно используем адекватные методы оценки эффективности, таким образом ожидания пациентов, а зачастую и врачей сосредоточены в основном на купировании болевого синдрома.

маркеров. Согласно полученным данным, для достижения значимого эффекта по индексу BASDAI необходима длительная терапия – не менее 6 мес. Только в 1 из 14 публикаций конечной точкой являлось изменение показателей подвижности позвоночника, которые отражены в комплексном индексе BASMI.

Экономические потери при ревматических заболеваниях определяются показателями нетрудоспособности, а также затратами на хроническое лечение. Эффективность и стоимость блокаторов TNF для применения согласно инструкции в клинических исследованиях рассчитаны многократно. Однако в условиях реальной клинической практики необходима адаптация этих данных, включая повышение указанных доз при недостаточном эффекте и снижении дозы при достижении ремиссии заболевания.

Представляют интерес данные обследования 195 пациентов, посетивших плановый прием ревматолога в университетской клинике г. Мадрида в период с октября 2010 по

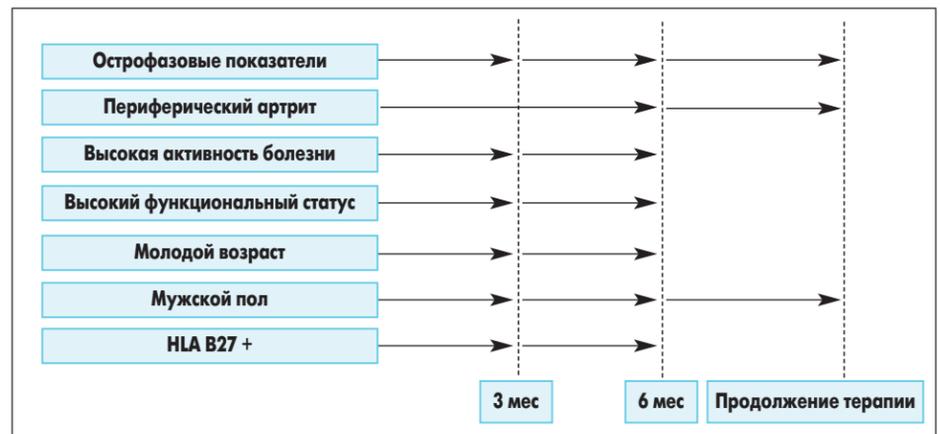


Рис. 1. Предикторы клинического ответа через 3–6 мес и/или продолжения терапии блокаторами TNF у пациентов с АС

Критерий	Цель	Временной интервал	Исследование
BASDAI	<3	36 нед	ASSERT (ИНФ)
BASDAI	≥50%	22 и 38 нед	CANDLE (ИНФ)
BASDAI	≥20%	3 мес	Jois (ИНФ)
BASDAI	≥40%	14 нед	Jois (ИНФ)
BASDAI	≥50%	6 мес	Jois (ИНФ)
BASDAI/COЭ	<4/<30/<5 мг/л	38 нед	Collantes (ИНФ)
ASAS	≥20%	12 нед	ATLAS (АДА)
ASAS	≥40%	12 нед	Haibel (АДА)
BASMI	<4	26 нед после окончания	Braun (ИНФ)

Рис. 2. Основные цели терапии и сроки их оценки в исследованиях по АС

По данным многочисленных исследований, эффективность блокаторов TNF в результате кратковременного лечения связана с высокой активностью заболевания в сочетании с отсутствием выраженных нарушений двигательной функции. На продолжительность лечения влияют такие факторы: мужской пол, повышенный уровень СОЭ и СРБ в сочетании с периферическим артритом (рис. 1).

Для практической врачей остается актуальным вопрос – как определить прогноз у пациента с аксиальной формой SpA без повышенного уровня СРБ и со значительной степенью ограничения функциональной способности? В январе 2014 г. опубликованы результаты анализа лечения при всех формах SpA и время достижения основных целей терапии в клинических исследованиях и научных публикациях (рис. 2). В подавляющем большинстве исследований конечной точкой являлось купирование болевого синдрома по индексу BASDAI и уровня воспалительных

октябрь 2011 года (Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res., 2013). В анализ были включены пациенты с ревматоидным артритом (рис. 3), которые получали этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб в дозах согласно инструкции. Оценивали результаты модификации дозы в сторону уменьшения и увеличения.

Под снижением дозы понимали как непосредственно уменьшение дозы вводимого препарата, так и удлинение интервала между инъекциями. Большинство пациентов в группах этанерцепта (72,8%) и адалимумаба (69,6%) получали терапию согласно инструкции. При терапии этанерцептом не требовалось повышения дозы, в то время как в группах инфликсимаба и адалимумаба дозу повышали, соответственно, у 69 и 54% пациентов. В данных случаях снижение эффекта может быть обусловлено увеличением синтеза нейтрализующих антител к препарату.

Продолжение на стр. 48.

Е.А. Гармиш, к.м.н., відділ некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології
ГУ ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

О.А. Ошлянська, д.м.н., **Л.І. Омельченко**, д.м.н., професор.

Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности

Продолжение. Начало на стр. 47.

Длительность терапии составляла в среднем более 3 лет. Снижение дозы при сохранении достигнутого эффекта проводилось у 25% пациентов в группах этанерцепта и адалимумаба и менее чем у 4% больных в группе инфликсимаба. Таким образом, значительная экономия годового бюджета лечения одного пациента возможна в случае уменьшения дозы биологического агента при сохранении ремиссии заболевания (табл.).

У одного больного АС, получавшего ранее терапию инфликсимабом и адалимумабом, доза этанерцепта составляла 50 мг в неделю на протяжении всего периода лечения. С целью достижения более стабильного эффекта через 4 мес терапии режим дозирования был изменен с 50 мг 1 раз в неделю на 25 мг 2 раза в неделю. У 2 пациентов с АС и хорошим эффектом от предыдущей терапии инфликсимабом частичная ремиссия

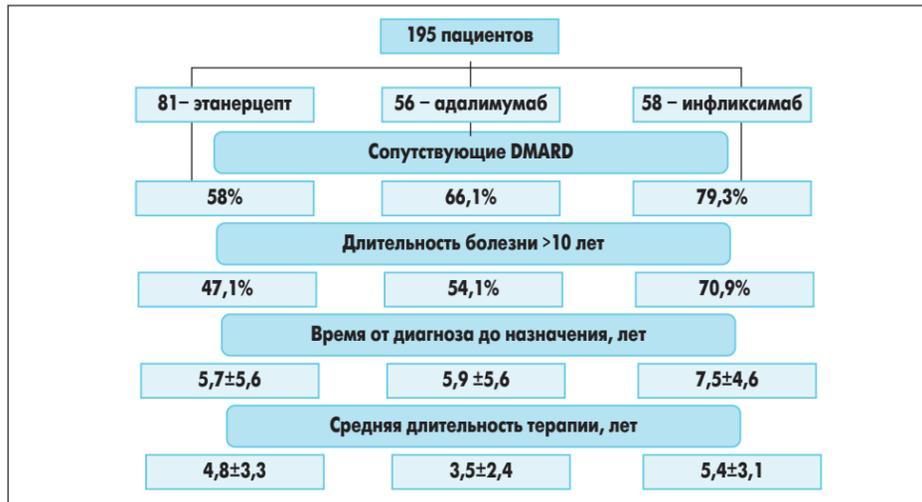


Рис. 3. Демографическая характеристика пациентов при первичном обследовании

Блокатор	Режим введения	% пац	Доза	Интервалы между введениями
Этанерцепт	инструкция	16	25	2 р. в нед
	↓	56,8	50	1 р. в нед
	↓	12,3	25	6,8±1,96 дней
Адалимумаб	инструкция	69,6	40	1 р. в 2 нед
	↓	25	40	21,8±3,089 дней (-839,7 евро)
	↑	5,4	40	10,6±3,21 дней
Инфликсимаб	инструкция	27,6	3 мг/кг	1 р. в 8 нед
	↓	3,4	3 мг/кг	9±0,4 нед
	↑	69,0	4 мг/кг	7,8±0,41 нед (+1903,8 евро)

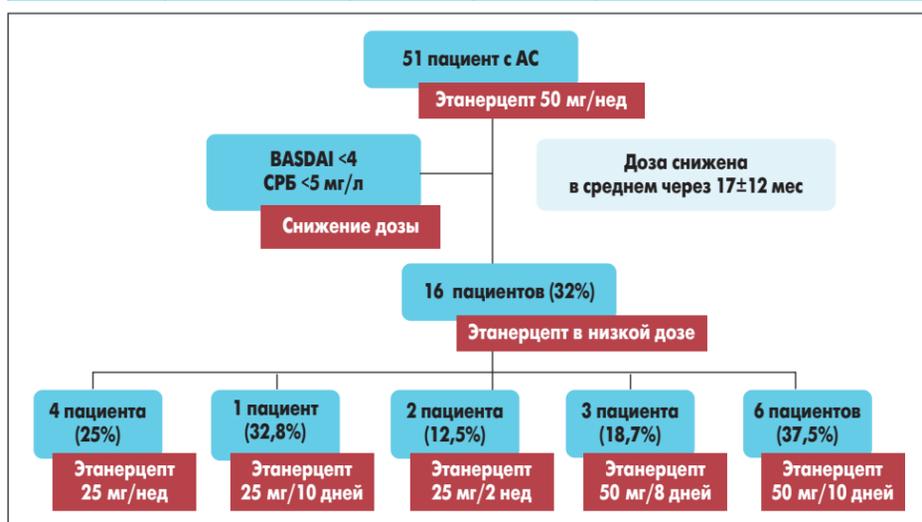


Рис. 4. Эффективность низких доз этанерцепта у пациентов с АС

В 2011 г. опубликованы данные по эффективности низких доз этанерцепта (С. Navarro-Corpan et al.). В этом исследовании снижение дозы проводилось лечащим ревматологом при условии низкой активности заболевания, определенной как сочетание индекса BASDAI менее 4 и нормального уровня СРБ. Это оказалось возможным у 16 пациентов из 51 (32%) с использованием различных схем снижения дозы (рис. 4). Эффективным было как уменьшение дозы до 25 мг в неделю, так и дальнейшее увеличение интервалов между инъекциями при применении данной дозы.

В настоящее время в нашем центре 6 пациентов с диагнозом СпА (3 – с АС, 3 – с ПсА) получают этанерцепт с максимальной длительностью наблюдения 9 мес.

по АСAS была достигнута при применении этанерцепта в течение 16 нед. У 3 пациентов с ПсА этанерцепт применялся в дозе 50 мг в неделю. На протяжении 16 нед у этих больных купированы аксиальные и суставные проявления.

Индивидуальный подход к назначению биологических агентов является перспективным способом привлечения большего количества пациентов к эффективному и долгосрочному лечению за счет частичного уменьшения стоимости терапии.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKENB0314019

Сучасні імунологічні

Як було зазначено в наших попередніх повідомленнях, внаслідок зміни загальноприйнятої тактики лікування спостерігається певний патоморфоз ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА). Виявлені маркери несприятливого перебігу захворювання базуються на клініко-імунологічних асоціаціях і дозволяють обирати орієнтовну тактику лікування за клінічним симптомокомплексом (див. ст. в № 1 та 2 за 2014 р.).

Проте протягом останніх років продовжуються численні дослідження, які розширюють уявлення науковців щодо патогенезу ЮРА і є підставою для удосконалення методів його терапії.

Як відомо, в осіб з наявністю певних імунологічних особливостей, які формуються найчастіше у носіїв антигенів А1, А2, А28, В27, В40, DR5 системи HLA, будь-якими антигенними стимулами (біологічними, фізичними, хімічними) з більшою вірогідністю може бути індукований імунокомплексний запальний процес. Його клінічна реалізація відбувається завдяки мікроциркуляторним порушенням та формуванню дисбалансу біологічно активних речовин у тканинах-мішенях із надмірним синтезом простагландинів (ПГ), лейкотрієнів (ЛТ) (рис.).

Провідна сучасна гіпотеза розвитку ЮРА поєднує два основних напрями – клітинний та цитокиновий. Т-клітинна гіпотеза пояснює розвиток захворювання надмірною антигенспецифічною Т-клітинною відповіддю з накопиченням у синовіальній оболонці хворого активованих Т-лімфоцитів-хелперів-індукторів. Такі синовіальні CD4+ Т-клітини продукують прозапальні цитокини, серед яких найважливіше значення мають певні інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-2 та ІЛ-3, фактор некрозу пухлин (ФНП).

Цитокинова гіпотеза патогенезу ЮРА акцентує увагу на ролі у хронізації та прогресуванні запального процесу при ЮРА цитокинів, які є продуктами макрофагів, синовіоцитів А та фібробластів ушкодженої антигенами синовіальної оболонки (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, макрофагальний та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючі фактори росту). Останні стимулюють синтез ПГ, металопротеїнази, експресію молекул адгезії, сприяють вивільненню компонентів системи комплементу. Крім того, ІЛ-6 індукуює гіперпродукцію гепатоцитами гострофазових білків (С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, α₁-антитрипсину, орозоумукоїду, церулоплазміну), гемопоез та остеокластогенез. ФНП поряд з посиленням ангиогенезу, прискорює формування панусу, як і ІЛ-1, підвищує експресію молекул адгезії, що є сигналом до активації проліферації та міграції лімфоцитів (Л), нейтрофілів (Н) та моноцитів (М), їх накопичення у вогнищі

запалення. Підвищення рівня сироваткового ФНП зумовлює зростання концентрації його циркулюючих розчинних рецепторів І і 2 типів, що скеровано на переривання запального процесу.

Безумовно, в організмі хворої дитини зазначені процеси відбуваються одночасно, причому темпи їх розвитку можуть бути різними, тому в якийсь період часу формується персональний імунологічний статус. Однак наявність певних клінічних особливостей у дітей з ЮРА свідчить, що у пацієнтів з різними його субтипами мають місце певні відмінності в імунофенотипі. Тому вважаємо за доцільне більш детально зупинитися на особливостях порушень у стані імунної системи у хворих на ЮРА залежно від клінічних особливостей перебігу хвороби.

Метою цієї роботи було визначення імунологічних особливостей при різних варіантах перебігу ЮРА на підставі ретроспективного аналізу даних історій хвороб.

Матеріали та методи

Протягом останніх 18 років проведено поглиблене дослідження імунологічних показників у 145 дітей з ЮРА.

Для оцінки стану гуморального імунітету оцінювалися результати визначення у сироватці крові вмісту провідних класів імуноглобулінів, циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) та аутоантитіл (антифосфоліпідних (АФЛП): антикардіоліпінних, антифосфатидилхолінових та антифосфатидилетаноламінових класу

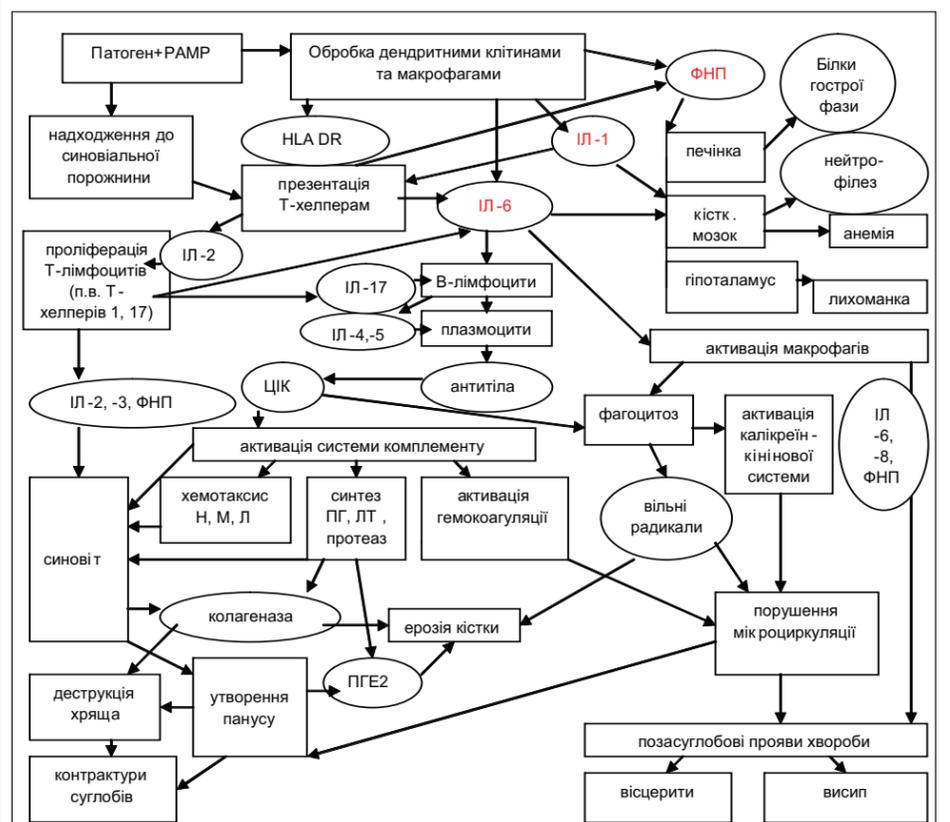


Рис. Узагальнена схема патогенезу ювенільних артритів

Т.А. Людвік, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

особливості ювенільних артритів

IgG (референтні негативні значення менше 10 МО/л); антитіло до нативної та денатурованої дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) (референтні негативні значення менше 1,1 МО/л, антинуклеарні антитіла (АНА) – референтні негативні значення – негативні), які були досліджені за уніфікованими методиками імуноферментного аналізу й імунофлюоресценції. Додатково вивчався вміст антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (ЦЦП), який досліджувався в «Лабораторії доктора Рьодгера» (Німеччина) за уніфікованим імуносорбентним тестом (ELISA) (референтні негативні значення, менші 7 Од/мл).

Для оцінки стану клітинного імунітету проводилося визначення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів за методом триколірної проточної цитофлуориметрії за допомогою проточного цитометру FAS-Can (США) (Jackson A., 1996) з використанням моноклональних антитіл з визначенням експресії на клітинах периферичної крові кластерів диференціювання – CD45, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD5, CD95, CD56, CD127low, а також експресії провідного маркера апоптозу – CD95 на CD3+ лімфоцитах. За даними проточної цитофлуориметрії оцінювалися й кількісні показники активації моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету.

Для вивчення стану мікрофагоцитозу проводилося дослідження активності та інтенсивності фагоцитозу (спонтанної, індукованої активності та функціонального резерву нейтрофільних гранулоцитів за методикою Patterson-Delfield J. та співавт. (1977) з вирахуванням індексу стимуляції), показників тесту з нитросинім тетразолієм (НСТ-тесту), результати яких порівнювалися з референтними значеннями для даних уніфікованих методів.

Вміст провідних прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1β та ІЛ-6) досліджувався в Українському лікувально-діагностичному центрі за методикою імуноферментного аналізу, вміст розчинних рецепторів ФНП (з молекулярною масою 55 та 75 кД) вимірювався в лабораторії імунології ІПАГ НАМН України.

Для статистичної обробки даних використовували пакет Microsoft Excel з кореляційним аналізом. Нерівномірність розподілу в порівнюваних сукупностях оцінювалася за ступенем дисперсії за допомогою критерію Фішера. Достовірність різниць середніх показників абсолютних і відносних величин параметрів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Різницю між порівняльними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати

У якості першочергової скринінгової оцінки стану імунної системи пацієнтів з ЮРА в клінічній практиці доцільно використовувати загально-клінічні показники, які побічно відображають її активацію: вміст та склад лейкоцитарних популяцій, маркери активності запалення – ШОЕ, гострофазові показники, особливості змін у протеїнограмі тощо.

Як було описано в попередніх роботах, у хворих на ЮРА виявлено зміни у загальному аналізі крові, які суттєво не відрізнялися від даних інших авторів і результатів наших досліджень, отриманих раніше. За нашими даними, концентрація гемоглобіну у хворих з I ступенем активності при переважанні уражень суглобів дорівнювала 137,42±3,37 г/л, з II ступенем активності – 110,33±3,59 г/л, з III – 100±2,12 г/л. У хворих на системні варіанти хвороби, відповідно,

за I ступеню активності гемоглобін становив 135,75±3,02 г/л, за II – 109,66±2,11 г/л, за III – 91,0±2,45 г/л. Кількість еритроцитів у пацієнтів з I ступенем активності запального процесу при системному варіанті становила $(4,26±0,11) \times 10^{12}/л$, з II – $(3,83±0,32) \times 10^{12}/л$, з III – $(3,36±0,56) \times 10^{12}/л$, а у дітей, які страждали на ЮРА з переважним ураженням суглобів (з оліго- та поліартритами) – $(3,62±0,10) \times 10^{12}/л$, $(3,56±0,05) \times 10^{12}/л$, $(3,5±0,06) \times 10^{12}/л$ відповідно при I, II, III ступенях активності запального процесу, що свідчило про наявність гіпохромної анемії. Її розвитку могло сприяти порушення гемопоетичної функції кісткового мозку, ушкодження ретикулоендотеліальної системи, синтез специфічних антитіл. Тому анемія у хворих на ЮРА розглядалася як прояв системності захворювання. Помірний лейкоцитоз у цілому відповідав ступеню гіперактивності імунної системи. Вміст лейкоцитів у периферичній крові у пацієнтів з I ступенем активності запального процесу при переважному ураженні суглобів (оліго- та поліартрити) становив $(6,11±0,71) \times 10^9/л$, з II ступенем активності – $(8,0±0,91) \times 10^9/л$, III – $(9,2±2,45) \times 10^9/л$. У дітей із системними варіантами перебігу ЮРА він був дещо більший: при I ступені активності хвороби – $(7,74±0,55) \times 10^9/л$, при II – $(11,8±0,71) \times 10^9/л$, при III – $(14,45±2,87) \times 10^9/л$. Подекуди зменшення лейкоцитозу в деяких хворих з високим ступенем активності (до $6-7 \times 10^9/л$) було зумовлено використанням у складі комплексної терапії більш високих доз цитостатичних засобів. Лейкоцитарна формула крові хворих на ЮРА мала особливості у вигляді нейтрофілозу зі зсувом вліво у 43,3% пацієнтів з олігоартритами, у 74,47% дітей з поліартритами та у 85,71-100% (залежно від ступеня активності захворювання) пацієнтів із системними варіантами перебігу хвороби. Моноцитоз відмічений у 25,8-40,42%, частіше при системних варіантах ЮРА. Привертало увагу те, що в обстежених дітей з високим

з гіпер- α_1 -, гіпер- α_2 -, гіпер- γ -глобулінемією, вираженість яких залежала від ступеня активності хвороби та значно не відрізнялась у хворих на різні варіанти ЮРА з однаковим ступенем активності (табл. 1).

Тенденція до зменшення вмісту білка у сироватці крові дітей з III ступенем активності запального процесу могла бути спричинена розвитком печінково-клітинної недостатності з порушенням білково-синтетичної функції печінки на тлі персистуючої активації прозапальними цитокінами. Підвищення рівня α_1 - та α_2 -глобулінів залежало від терміну початку загострення або манифестації хвороби та відображало індивідуальні можливості антипротееолітичних систем організму хворої дитини.

Важливе значення для оцінки ступеня запального процесу також мало визначення в сироватці крові гострофазових білків – фібриногену, СРБ та речовин – продуктів деградації сполучної тканини – сіалових кислот. Вміст у сироватці крові сіалових кислот у хворих з I ступенем активності патологічного процесу становив 212,5±4,12 од., що відповідало майже нормальним значенням, при II ступені активності запального процесу – 280,0±7,99 од., при III ступені активності він дорівнював вже 400,0±50,1 од. Підвищення концентрації СРБ при напівкількісному дослідженні (від 1 до 4 балів) у крові мало місце вже при мінімальній активності ЮРА навіть при переважно суглобових варіантах (оліго- та поліартритах) та становило 0,33±0,1, при II ступені активності – 0,68±0,22, при III – 1,0±0,08, у хворих на системні варіанти ЮРА цей показник становив 1,33±0,33, 1,38±0,15, 1,66±0,23 відповідно у дітей з I, II, III ступенем активності. Оскільки СРБ синтезується гепатоцитами після їх стимуляції макрофагальним ІЛ-1, зростання його вмісту побічно свідчить про персистенцію активації макрофагів.

Таблиця 1. Показники протеїнограми у хворих на ЮРА і у здорових дітей, М±m

Показники протеїнограми	Група хворих дітей з відповідною активністю хвороби			Здорові діти
	I ступінь	II ступінь	III ступінь	
Загальний білок, г/л	83,71±1,29*	81,5 1,24	77,57±0,34	75,02±2,8
Альбумін, %	50,25±1,38*	47,4 0,89	42,4±2,25*	59,52±0,33
α_1 -глобулін, %	7,0±0,68*	10,7 0,34	11,0±0,60*	4,6±0,14
α_2 -глобулін, %	11,01±0,43*	11,58 0,13	12,40±0,55*	7,94±0,15
γ -глобулін, %	17,86±0,33	20,21 0,57	28,3±1,28*	15,6±0,3

* Різниця вірогідна при порівнянні з показником у групі здорових дітей.

ступенем активності запального процесу виразність моноцитозу зменшувалася, що свідчило про зниження макрофагальної активності або міграцію клітин моноцитарного походження до уражених тканин. Гіпертромбоцитоз до $496±36 \times 10^9/л$ спостерігався тільки у дітей з високою активністю хвороби незалежно від субтипу ЮРА.

Прискорення ШОЕ, яке могло бути зумовлене зниженням кількості еритроцитів чи збільшенням концентрації великих молекулярних сполук у сироватці крові, поставало одним з найвірогідніших показників активності запального процесу. Цей показник збільшувався пропорційно активності захворювання – від 6,14±5,5 мм/год у хворих з мінімальною активністю олігоартритів до 54,1±4,24 мм/год при високій активності системних варіантів ЮРА.

Однією з типових рис змін біохімічних показників у хворих на ЮРА, які знаходилися під нашим наглядом, були гіперпротеїнемія (більше 80 г/л), диспротеїнемія

Серед групи пацієнтів з верифікованими спонділоартритами лише 12 дітей були HLA B27-позитивними.

Із безпосередніх показників оцінки імунного статусу для визначення стану гуморального імунітету найбільш доступним залишається визначення провідних класів імуноглобулінів (γ -глобулінів) у сироватці крові.

Необхідно відзначити, що збільшення рівня імуноглобулінів у хворих на ЮРА відбувається переважно за рахунок класів А та G, більшою мірою – при розповсюдженому ураженні та більшому ступені активності захворювання. У сироватці крові дітей з III ступенем активності поліартритів при ЮРА вміст IgA становив 3,4±0,14 г/л, IgM – 1,37±0,04 г/л, IgG – 15,4±0,61 г/л. У пацієнтів з мінімальною та середньою активністю ЮРА їх рівень суттєво не відрізнявся від межі фізіологічних значень. У хворих із системними варіантами хвороби з мінімальною її активністю вміст основних класів імуноглобулінів



О.А. Ошлянська

у сироватці крові також вірогідно не відрізнявся від нормальних вікових значень, але вже при II ступені активності запального процесу спостерігалася їх помірна збільшення у сироватці крові: IgA – 2,44±0,28 г/л, IgG – 15,0±1,08 г/л, а при III ступені активності рівень IgA дорівнював 2,8±0,28 г/л, IgG сягав 16,48±0,3 г/л.

Спостережене нами підвищення вмісту антистрептолізинів-O також відповідало активності патологічного процесу. Їх вміст становив у хворих з I ступенем активності 228,75±8,5 од., при II – 312,5±60,9 од., при III – 471±15,17 од., що поряд з гіперімуноглобулінемією свідчило про неспецифічну поліклональну активацію В-лімфоцитів у хворих на ЮРА.

Проте найбільш небезпечними для організму хворої дитини серед усіх синтезованих активованими В-лімфоцитами імуноглобулінів є аутоантитіла.

Загалом вони були виявлені в периферичній крові у 60,1% хворих на ЮРА. Якщо при I ступені активності різні типи аутоантитіл знаходили в крові 6,5% пацієнтів, то при II – у 20,3%, при III – у 73,2% випадків.

Серед них найбільш часто виявленими є АНА, які в помірних титрах (1:80-1:320) циркулювали у 9,57% пацієнтів з ЮРА з середньою та високою активністю запального процесу. Лише в одному випадку у дітей з циркуляцією АНА відмічена наявність уражень внутрішніх органів, у інших мав місце активний період оліго-артикулярного варіанту захворювання, у випадках якого виявлення АНА мало діагностично-вирішальне значення.

У хворих на ЮРА в 12,31% випадків знаходили антитіла до денатурованої ДНК. В усіх спостереженнях у хворих на ЮРА за наявності анти-ДНК-антитіл мали місце вісцеральні ураження.

Виявлення в чверті обстежених нами дітей антитіл проти фосфоліпідів людини викликало особливий інтерес, оскільки низькоафінні неспецифічні антикардіоліпінові антитіла не лише здатні ініціювати гемокоагуляційні процеси, а й мають властивості безпосередньо посилювати В-клітинну активацію.

Отримані результати відповідали даним інших дослідників, які вивчали їх вміст у хворих на ревматоїдний артрит та інші хронічні артрити. При ЮРА з циркуляцією АФЛАТ відмічена серонегативність за ревматоїдним фактором, на відміну від випадків з циркуляцією анти-ДНК-антитіл та АНА, невисока активність хвороби, також у більшості (60%) випадків – системний варіант хвороби. Майже в усіх пацієнтів з наявністю АФЛАТ при ЮРА виявлені антикардіоліпінові антитіла. Усі ці пацієнти були чоловічої статі, їх можна було розподілити на дві групи – з наявністю системних проявів та ревматоїдного васкуліту або з наявністю поліартриту з дистрофічними ураженнями шкіри, переважанням проліферативних процесів у суглобах. У 2/3 пацієнтів другої групи виявлено утворення стійких контрактур, у половини –

Продовження на стор. 50.

О.А. Ошлянська, д.м.н., Л.І. Омельченко, д.м.н., професор, Т.А. Людвік, к.м.н.,
ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні імунологічні особливості ювенільних артритів

Продовження. Початок на стор. 49.

HLA B27-антиген, а в катамнезі — ознаки уражень хребта та крижових сполучень.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що у хворих на ЮРА в середньому вміст анти-ЦЦП-антитіл був вірогідно вищий (37,036±9,35 Од/мл) за референтні значення (менше 7 Од/мл). Спостерігались певні гендерні відмінності — так у дівчаток з ЮРА вміст антитіл до ЦЦП становив 44,034±11,103 Од/мл, тоді як у хлопчиків — 3,355±0,502 Од/мл. Проведений аналіз вмісту анти-ЦЦП-антитіл залежно від форми захворювання показав, що в жодному випадку з наявністю вісцеральних уражень не відмічено виявлення їх діагностично значущих титрів.

Серед серопозитивних за анти-ЦЦП-антитілами випадків також можна було виділити дві підгрупи пацієнтів. Так, у 14,28% хворих на ЮРА — дітей 3-5 років з АНА-позитивним олігоартритом — вміст анти-ЦЦП-антитіл був несуттєво вищий за межі норми (7,28-8,02 Од/мл). До другої категорії пацієнтів, у якої значення цього показника було підвищеним суттєво — до 66-340 Од/мл, належали хворі на ЮРА переважно жіночої статі віком 14-17 років, які страждали на серопозитивний за ревматоїдним чинником поліартрит з підгострим перебігом, наявністю ураження суглобів кисті, високим ступенем активності хвороби за клінічними та лабораторними ознаками (ШОЕ 50-70 мм/год). Виходячи з цього, визначення антитіл до ЦЦП є інформативним щодо диференційної діагностики ЮРА за варіантом перебігу.

Проведений кореляційний аналіз свідчив, що при ЮРА взаємозв'язок між вмістом анти-ЦЦП-антитіл та активністю захворювання не був тісним (ранговий коефіцієнт кореляції: $r=+0,49$), аналогічно — між вмістом анти-ЦЦП-антитіл і віком хворого ($r=+0,45$).

Частота виявлення анти-ЦЦП-антитіл у цілому відповідає даним інших досліджень у дорослих з ревматоїдним артритом, проте нами не спостережено вірогідної асоціації між вмістом анти-ЦЦП-антитіл і ступенем деструктивних змін у суглобах за рентгенологічною стадією хвороби, наявністю вісцеральних уражень і тривалістю хвороби, які відмічені попередніми дослідниками.

Серед серонегативних за анти-ЦЦП-антитілами пацієнтів середній вік хворих був менший, ніж у позитивних, і дорівнював 7,9±1,98 року. Лише в одному випадку серед них відмічена серопозитивність за ревматоїдним чинником, у 11,76% водночас виявлені АНА, в 5,88% — діагностично значущі титри антитіл до денатурованої ДНК, лише в одного пацієнта цієї групи визначена HLA B27-позитивність.

Оскільки, за нашими спостереженнями, в дитячому віці більшість дітей з ЮРА серонегативні і за ревматоїдним фактором, і за анти-ЦЦП, це не узгоджується з висновками окремих авторів про достатність визначення їх комбінації для ранньої діагностики ЮРА.

Вищезазначені дані про різноманітність групи хворих на ЮРА за серологічними показниками свідчать про неоднорідність патогенетичних механізмів, що сприяють розвитку хвороби.

Для оцінки вираженості порушень імунологічної регуляції у хворих на ЮРА ретроспективно проаналізовані показники клітинного імунітету (табл. 2) залежно від варіанту перебігу хвороби. Під час порівняння вмісту імунокомпетентних

клітин з маркерами активації (експресією рецепторів регуляторних цитокинів), враховуючи неоднорідність та незначну кількість групи обстежених (загалом 52 пацієнти), для визначення вірогідності даних був оцінений ступінь дисперсії за критерієм Фішера.

Отримані результати свідчать, що у дітей, хворих на ЮРА, спостерігалось підвищення відносного вмісту різних популяцій лімфоцитів периферичної крові. Спостережені відмінності у співвідношенні основних субпопуляцій лімфоцитів залежали від варіанту перебігу хвороби. Так, у дітей із системними варіантами характерним був лейкоцитоз зі значною активацією В-лімфоцитарної ланки імунної системи, моноцитоз, максимальне зменшення вмісту природних кілерів. Зростання CD3-позитивних клітин у периферичній крові цих хворих більшою мірою відбувалося за рахунок фракції недиференційованих Т-лімфоцитів.

Навпаки, у хворих на поліартрикулярні варіанти ЮРА відмічена тенденція до збільшення Т-лімфоцитарної фракції внаслідок збільшення частки диференційованих Т-хелперних клітин.

У пацієнтів з олігоартритами та ювенільними спондилоартропатіями суттєвих відмінностей від показників здорових дітей не відмічено.

Аналіз показників стану клітинного імунітету показав їх пряму залежність від ступеня активності запального процесу.

Так, якщо вміст CD3+CD8-позитивної субпопуляції у хворих на ЮРА з I та II ступенем активності запального процесу в середньому незначно відрізнявся від аналогічних показників у здорових дітей, то у хворих з високою активністю хвороби спостерігалось суттєве зниження відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів-супресорів. Внаслідок чого показник імунорегуляторного індексу (CD3+CD4+/CD3+CD8+ -співвідношення) був максимально пропорційним активності запального процесу: при I ступені активності він дорівнював 1,9±0,27, при II — 2,33±0,20, при III — 2,48±0,24.

Зниження вмісту природних кілерів спостерігалось тільки у пацієнтів з системним варіантом ЮРА з середньою та високою активністю захворювання. Абсолютна кількість їх становила при II ступені активності хвороби 186,1±0,24 клітини в мкл та 115,0±11,61 клітини в мкл при III ступені активності.

За даними наших попередніх досліджень, найбільш несприятливим щодо перебігу захворювання, було збільшення відносного вмісту CD3+CD25hiCD127low-лімфоцитів. Проведені в останні роки (2010-2012) деякими авторами дослідження ступеня експресії CD127low на Т-лімфоцитах у хворих на ЮРА виявили односпрямовані зміни, що дозволяє зробити висновок про можливість практичного використання оцінки вмісту цієї субпопуляції лімфоцитів у якості маркера активності аутоімунного запалення. Аналіз результатів обчислення співвідношення CD4+CD25hiCD127low/[(CD3-CD56+)+(CD3+CD56+)]-клітин свідчив, що зростання частки CD127low серед активних Т-лімфоцитів може опосередковано (можливо, зв'язуючи IL-7) зумовлювати спостережене в них зменшення

кількості загальної популяції кілерних клітин (CD56+) і є прогностично негативним.

Аналіз отриманих результатів показав, що зниження вмісту активних В-лімфоцитів у дітей з ЮРА також більш виражене при високій активності аутоімунного запального процесу. Отримані дані в цілому збігаються з результатами попередніх експериментальних та поодиноких клінічних досліджень з цього напрямку у дітей з ревматичними захворюваннями. Мала кількість CD19+CD5+ -клітин у пацієнтів пояснює більш вірогідний розвиток інфекційного синдрому на тлі цитостатичної терапії у зв'язку з недостатнім синтезом захисних антитіл, високоспецифічних по відношенню до інфекційних антигенів.

Цитолітичні Т-лімфоцити (CD3+CD16+) дорівнювали при ЮРА 114,42±36,9 (4,93±1,36% від Т-лімфоцитів), тоді як активні Т-лімфоцити з маркерами апоптозу (CD3+CD95+) — 881,71±90,53 (37,27±3,02% від Т-лімфоцитів), що побічно свідчило про активацію процесів програмованої клітинної загибелі імунокомпетентних клітин при аутоімунному запаленні.

Як відомо, саме рестриковані за HLA II класу Т-лімфоцити фізіологічно виконують специфічну клональну делецію з видаленням з кровоплину аутореактивних клонів лімфоцитів з маркерами апоптозу, а кілерні клітини і макрофаги здійснюють неспецифічну делецію з видаленням ушкоджених клітин. Тому відмічена тенденція до збільшення абсолютного вмісту моноцитів та цитотоксичних (CD8+) Т-лімфоцитів у хворих на ЮРА також могла побічно свідчити про активацію таких елімінаційних процесів.

Вірогідне ($p<0,05$) збільшення відносної кількості активних CD3+HLA-DR+ -лімфоцитів (до 20,69±5,6%) у хворих за відсутності активності запального процесу порівняно з цим показником у дітей у періоді загострення (9,20±1,50%) свідчило про можливу роль цих клітин у пригніченні аутоімунних процесів.

У 19% випадків спостерігалась поява в циркуляції незрілих форм Т-лімфоцитів (CD3+CD4-CD8-), частка яких становила в середньому 18,1±2,1 проти 13,2±6,1% у здорових, що вважається пов'язаним з антиапоптотичною дією IL-12 макрофагального походження та поряд з підвищенням вмісту моноцитів віддзеркалює загальну гіперактивність макрофагів, яка притаманна аутоімунній патології.

Тільки у дітей з III ступенем активності запального процесу збільшувалася загальна кількість В-лімфоцитів у периферичній крові, що свідчило про ефективність компенсаційного пригнічуючого ефекту CD3+CD8+ -лімфоцитів на утворення клітин В-клонів, тоді як їх функціональна антитілосинтезуюча активність регулювалася субпопуляцією CD3+CD4-позитивних лімфоцитів.

Виявлена тенденція до кореляції між вмістом В-лімфоцитів й імунорегуляторним індексом та між вмістом В-лімфоцитів і ступенем гіперімунноглобулінемії та концентрацією ЦІК ($r=+0,51$ і $r=+0,53$ відповідно).

Проведені дослідження підтвердили наявність підвищеного рівня концентрації ЦІК у крові хворих на ЮРА у 59,23% обстежених дітей. Рівень концентрації ЦІК у крові залежав від форми ЮРА та активності хвороби. Так, у хворих на оліго- та поліартрити при мінімальній активності захворювання він становив 0,045±0,022 г/л (референтні значення до 0,025 г/л), при середній — 0,056±0,053 г/л, при високій — 0,064±0,018 г/л. У пацієнтів з системними варіантами ЮРА при I ступені активності запального процесу концентрація ЦІК становила 0,049±0,016 г/л, при II — 0,087±0,008 г/л, при III — 0,089±0,043 г/л. Потрібно відзначити зниження маси ЦІК менше ніж 2000 кДа,

Таблиця 2. Відносний вміст лімфоцитів та окремих лімфоцитарних субпопуляцій у периферичній крові хворих на ювенільні артрити й у здорових дітей, абс. ч. в мкл (%)

Показник	Значення показника в групах порівняння, М±m				
	Здорові діти n=25	хворі на ЮРА			
		Системний варіант n=19	Поліартрикулярний варіант n=36	Олігоартрикулярний варіант n=76	Ювенільні спондилоартропатії n=14
Лейкоцити	6442±1125	(17288±4549)*	8083±2826	7115±1042	5013±987
Моноцити	293±93 (5,0±0,96)	(1576±161)* (8,1±0,7)	423±108 (6±1)	361±98,6 (5±2,3)	274±23 (5±0,1)
Лімфоцити	3096±456 (38±7,04)	3987±1329 (35,1±8,8)	3814±868 (47,2±6,1)	4837±649 (67,9±6,59)	1938±234 (39±5,1)
Т-лімфоцити (CD3+)	2031±527 (67±3,4)	2966±926 (49,8±7,1)*	2638±663 (70±8,1)	3337±402 (71±4,7)	1478±658 (76±9,8)
Т-хелпери (CD3+CD4+)	1185±321 (39±3,2)	1829±160 (38,1±7,6)	1787±458 (67,7±5)*	1527±172 (35±4,3)	826±123 (43±2,3)
		1237±376 (40±4,07)			
Цитолітичні Т-лімфоцити (CD3+CD56+)	57±23,9 (4±2,1)		112±68,9 (5±2,66)		
Активні Т-хелпери (CD3+CD4+CD25+)	699±18 (23±3,51)		1113±18,5 (36±5,8)		
Регуляторні Т-лімфоцити (CD3+CD25hiCD127low)	202±5,1 (8±0,23)		320±85 (10,0±2,1)**		
Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3+CD8+)	708±245 (23±4,2)	1080±433 (27,6±3,96)	947±278 (28±5,1)	1513±273 (28±6,3)	648±243 (31±5,7)
		915±304 (29±4,05)			
		2,4±0,6	2,0±0,5	1,0±0,7	1,1±0,2
		1,7±0,4			
В-лімфоцити (CD3-CD19+)	492±24 (13,1±1,31)	927±74* (20,7±8,1)*	813±85 (17±3,1)	963±122 (16±3,05)	420±49 (11±3,2)
		566±162 (15±8,5)			
Активні В-лімфоцити (CD3-CD19+CD5+)	350,3±23,8 (70,1±4,1)		23,3±1,9** (10,7±0,5)**		
Природні кілери (CD3-D56+)	624±98 (12±13,2)	252±164 (7,0±3,2)	354±183 (14±6,2)	363±92 (13±3,5)	438±87 (13±4,1)
		336±103 (12±4,7)			
CD8+NK-клітини	265±98 (58±13,2)		204±82,4 (59±8,2)		

* Різниця результатів вірогідна порівняно з показником у групі здорових дітей ($p<0,05$).

** Різниця результатів вірогідна порівняно з показником у групі здорових дітей (за оцінкою t-критерію Стьюдента — $p<0,1$, $F=21,1$ $p<0,05$).

у хворих із середньою та високою активністю процесу.

Зростання вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на ЮРА побічно свідчить про недостатню їх елімінацію, яка виконується в організмі завдяки процесам фагоцитозу.

Крім клітин макрофагального походження, фагоцитарні властивості притаманні нейтрофільним гранулоцитам, що відіграють важливу роль у деструктивних і репаративних процесах під час запалення. У середньому, активність фагоцитозу у хворих на ЮРА істотно не підвищувалася – до 49,3±8,3% проти їх значення у здорових – 44,7±7,9%, також незначно зростала його інтенсивність – до 7,2±0,8 проти 5,08±0,7 од у здорових дітей.

Більшою мірою зростає показник спонтанного – до 15,7±0,8% при високій активності хвороби (7,9±0,9% у здорових) – та індукованого НСТ-тесту – при II-III ступені активності запального процесу він сягав 26,0±1,3% (у здорових – 15,6±1,1%). Отримані дані свідчили про зниження функціонального резерву нейтрофілів у середньому при II-III ступені активності ЮРА до 5,3±2,3% (проти 7,7±1,2% у здорових дітей). Таким чином, проведений аналіз вказує на незавершеність фагоцитозу на тлі початково високої активності нейтрофілів, яке притаманно хронічному запальному процесу. Суттєвих відмінностей при оцінці показників фагоцитозу у хворих з різними субтипами ЮРА не відмічено.

Міжклітинна взаємодія опосередковується цитокинами, серед яких, як було зазначено вище, у патогенезі ЮРА можна виділити найбільш суттєву роль у ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП. Їх вміст у сироватці крові у хворих на ЮРА підтвердив наявність певних зсувів у їх співвідношенні, описану попередніми дослідниками (табл. 3).

Таблиця 3. Вміст окремих прозапальних цитокинів та їх розчинних рецепторів у хворих на різні варіанти ювенільних артритів і у здорових дітей, пг/мл

ІЛ	Здорові діти (n=19)	Вміст ІЛ у відповідній підгрупі хворих на ювенільні артрити				Усі (n=54)
		ЮРА системний варіант (n=16)	ЮРА поліартрит (n=17)	ЮРА олігоартрит (n=14)	Ювенільні HLA B27-позитивні спондилоартропатії (з ентезитами) (n=11)	
ФНП	3,1±0,9	2,3±0,19	16,3±3,7*	3,1±0,2	1,2±0,3	4,47±2,5
Розчинний рецептор ФНП p55	0,79±0,02	0,99±0,3	1,84±0,1*	0,76±0,05	0,77±0,02	1,09±0,2
Розчинний рецептор ФНП p75	1,65±0,03	3,2±0,32*	3,1±0,033*	2,1±0,09	2,1±0,09	2,62±0,19*
ІЛ-1	5,4±1,7	7,2±0,21	7,4±0,24	7,9±0,5	0,65±0,2	5,53±0,37
ІЛ-6	0,9±0,5	24,4±4,7*	2,3±0,25	1±0,1	1,4±0,9	14,02±2,8*

* Різниця вірогідна порівняно з групою здорових дітей.

З таблиці видно, що вміст провідних прозапальних цитокинів відрізняється залежно від варіанту перебігу запального процесу.

Так, у хворих на системний варіант має місце суттєве переважання вмісту ІЛ-6, у пацієнтів з поліартрикулярним ЮРА – ФНП.

Причому, якщо у хворих з I ступенем активності поліартрикулярної форми ЮРА вміст ФНП становив 7,55±1,16 пг/мл, то при II-III – 26,31 пг/мл. Зростання вмісту ФНП у сироватці крові хворих на ЮРА супроводжувалося підвищенням концентрації його розчинних рецепторів, перш за все p55, що відмічено переважно також при поліартрикулярному варіанті ЮРА. Проте суттєва відмінність вмісту p75 ФНП залежно від варіанту перебігу захворювання не відмічена.

У значній кількості хворих на ЮРА підвищення вмісту в сироватці крові ФНП (що має властивості активувати макрофаги) спостерігається водночас з моноцитозом. Виявлено кореляційні зв'язки між вмістом ФНП та Т-лімфоцитів хелперів (r=+0,78), ступенем моноцитозу та вмістом ІЛ-6 (r=+0,64).

Вміст провідного монокіну – ІЛ-1 – у сироватці крові хворих на ЮРА також підвищувався пропорційно активності запального процесу і у пацієнтів з високою активністю сягав 22,5±3,1 пг/мл при системному варіанті перебігу та 21,2±7,3 пг/мл при поліартрикулярній формі. Четверо пацієнтів із системним варіантом, у яких відмічено більше зростання вмісту ІЛ-1 проти ІЛ-6, мали певні клінічні особливості перебігу хвороби: переважання ексудативних змін у суглобах, що супроводжувалося ураженням внутрішніх органів (серця, печінки) без висипки на шкірі та лімфопроліферативного синдрому.

Виявлено нещільний кореляційний зв'язок між вмістом ФНП у крові хворих на ЮРА та відносним вмістом активованих CD25+T-хелперів (r=+0,66). Оскільки ІЛ-1 сприяє активації Т-лімфоцитів, які здатні до синтезу ФНП, це замикає хибне коло аутоімунного запалення при ЮРА.

Вміст ІЛ-6 у сироватці крові корелював з абсолютною та відносною кількістю В-лімфоцитів в обстежених пацієнтів (r=+0,62 та r=+0,78 відповідно). Крім того, у пацієнтів з системним варіантом ЮРА відмічені кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-6 та абсолютним вмістом CD3-CD19+CD5+-клітин (r=-0,81) й абсолютним моноцитозом (r=+0,79).

Загалом ступінь виразності активації макрофагальної ланки імунітету визначає загально-клінічні риси активності захворювання – інтоксикаційний та гіпертермічний синдроми, які різною мірою спостерігалися у хворих на ЮРА, проте більшою мірою були виражені при системних варіантах у хворих з максимальним підвищенням рівня ІЛ-6 у сироватці крові. Результати проведених нами ретроспективних досліджень свідчили, що клінічні прояви синдрому гіперактивації макрофагів

у 9 серед обстежених на вміст прозапальних цитокинів у сироватці крові хворих включали септикоподібний стан з лихоманкою, кахексією, ознаками синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та лейкоїдною реакцією за нейтрофільним типом. Його якісна лабораторна оцінка була утруднена відсутністю доступних специфічних тестів. У більшості пацієнтів мали місце ураження внутрішніх органів унаслідок розвитку розповсюдженого васкуліту та порушень мікроциркуляції. Оскільки депоновані в тканинах надмірно активовані моноцитарні клітини відрізняються від високодиференційованих форм за рецепторним профілем, вплив на них біологічних регуляторів також може бути неоднаковим, що зумовлює неоднозначність клінічної картини і відповіді на стандартну терапію.

Отримані дані свідчать про доцільність урахування варіанту перебігу ЮРА у разі вибору тактики перш за все біологічної терапії, яка має селективну імунотропну спрямованість. Сьогодні існує багато даних щодо ефективності препаратів біологічної дії, яка направлена на певні мішені в імунній системі – цитокині або поверхневі клітинні рецептори (табл. 4).

Таблиця 4. Біологічні препарати, їх мішені й наявність клінічних випробувань та реєстрації при ЮРА (за Нікішиною І.П., 2013, з доповненням)

Мішень	Препарат	Реєстрація у дітей с ЮРА (вік)				Рандомізовані клінічні дослідження		Клінічний досвід
		Україна	Російська Федерація	США	Західна Європа	€	відкрита фаза триває	
ФНП	інфліксимаб	з 6 р. (реєструється)	-	-	-	+	+	+ B, C, D
	адалімумаб	з 4 р.	з 4 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+(з 6 років)	+ B, C, D
	етанарцепт	з 2 р. (реєструється)	з 4 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+(з 8 років)	+ A, B, C, D
	голімумаб	-	-	-	-	+		
	цертолізумаб	-	-	-	з 13 р.	+		
ІЛ-1	анакінра	-	-	-	-	+	-	+ B, C, D
	канакінумаб	-	з 2 р.	з 2 р.	-	+		+ D
	рилонацепт	-	-	-	-	+	-	-
ІЛ-6	тоцилізумаб	з 2 р.	з 2 р.	з 2 р.	з 2 р.	+	+	+ B, C, D
Т-лімфоцити	абатацепт	-	з 6 р.	з 6 р.	з 6 р.	+	+(з 5 років)	+ C, D
В-лімфоцити	ритуксимаб	-	-	-	-	-	-	+ C, D

Водночас у світі продовжуються дослідження ефективності використання багатьох засобів біологічної дії при ЮРА у дітей та аналіз існуючого клінічного досвіду.

У 2011 р. рекомендації Американської ревматологічної колегії доповнені схемами лікування ювенільних ідіопатичних артритів препаратами-антагоністами ІЛ-1 та ІЛ-6. Для цього було конкретизовано поняття системних проявів (лихоманка, короткочасний висип, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія та/чи серозити). Диференційовані схеми передбачають різну тактику при трьох варіантах системних проявів (1-й – з наявністю синовітів, 2-й – з наявністю виразних системних проявів артриту за відсутності синовітів та 3-й – з синдромом гіперактивації макрофагів).

У нашій країні в останні роки проводиться активна робота щодо широкого впровадження біологічних препаратів, скерованих на терапію ювенільних артритів, у клінічну практику. Згідно з анотаціями медичних засобів, які зареєстровані в Україні, показанням до призначення тоцилізумабу є системний варіант ювенільного артриту, адалімумабу та етанарцепту – поліартритичний варіант ювенільного артриту, ювенільний спондилоартрит та псоріатичний артрит. Це певною мірою суперечить Національному протоколу, у якому хворим на системний артрит рекомендується рівнозначний вибір призначення адалімумабу та тоцилізумабу у випадках з недостатньою ефективністю попередньої системної глюкокортикоїдної терапії, та існуючим рекомендаціям щодо ведення ентерит-артритів. Інгібітори ІЛ-1 у ньому не зазначені.

Враховуючи, що у багатьох випадках серед обстежених нами пацієнтів з системним варіантом перебігу ЮРА спостерігається суттєве зростання абсолютного вмісту В-лімфоцитів у периферичній крові, а в групі пацієнтів з поліартрикулярним варіантом відмічене підвищення кількості Т-лімфоцитів при відсутності значних зсувів вмісту ФНП, потребує подальшого обговорення можливості використання у цих груп хворих ритуксимабу або абатацепту.

Водночас у світі продовжуються дослідження ефективності інфліксимабу та абатацепту при ЮРА, вивчаються нові засоби – інгібітори інтерлейкіну-17 (бродалумаб, іксеризумаб, секукінумаб), GM-CSF-рецептору (мавріліаумаб), блокатори рецептору ІЛ-23 (CD48) на Т-лімфоцитах (устекіумаб).

Основною метою удосконалення лікування ювенільних артритів в наш час залишається пошук можливостей персоналіфікації терапії.

На нашу думку, найбільш доцільним з цієї метою є проведення поглибленого імунологічного дослідження кожній

дитини та вибір індивідуальної тактики лікування з урахуванням механізмів імунотропної дії всіх призначених дитині лікувальних засобів, включаючи імуносупресивні препарати, глюкокортикоїди та біологічні препарати.

Висновки

Узагальнюючи аналіз клінічних особливостей проявів та перебігу ЮРА в обстежених нами хворих, потрібно зазначити, що провідними у клінічній картині захворювання були суглобовий та інтоксикаційний синдроми, що відповідали певним імунопатологічним зсувам: персистуючій циркуляції аутоантитіл, зростанню вмісту ЦІК, активованих Т-лімфоцитів, що опосередковується зростанням вмісту прозапальних цитокинів. Отримані дані свідчать про більш суттєву роль зсувів у співвідношенні субпопуляції лімфоцитів, ніж оцінки їх абсолютного вмісту.

У хворих на ЮРА описані зсуви імунної відповіді відрізняються залежно від варіанту перебігу хвороби. Для системного варіанту найбільш притаманним є винайдення лейкоцитозу, моноцитозу, зростання абсолютної кількості В-лімфоцитів, вмісту імуноглобулінів, ЦІК, ІЛ-6, найбільш часто виявляються антифосфоліпідні та анти-ДНК-антитіла.

У дітей з поліартрикулярним варіантом перебігу хвороби переважно спостерігається лімфоцитоз за рахунок активації Т-хелперної імунної відповіді, підвищується вміст у крові ФНП, частіше виявляються серопозитивність за ревматоїдним фактором та антитіла до ЦЦП.

При олігоартрикулярному артриті суттєвих імунологічних порушень не відмічено, найчастіше реєструється виявлення АНА.

Оцінка імунологічних показників периферичної крові у хворих на спондилоартропатії також малоінформативна. Тому потребує подальшого деталізованого вивчення імунологічний статус у цілому та цитокиновий профіль у хворих на артрити з ентезитами, особливо за відсутності інструментально доведених уражень хребта та крижових сполучень, проведення широкого кола серологічних досліджень у них для виключення інших причин артропатій.

У разі вирішення питання щодо призначення засобів біологічної дії хворим на ЮРА достатньо враховувати клінічний варіант перебігу хвороби (препаратом вибору для поліартрикулярного варіанту ЮРА є адалімумаб, для системного – тоцилізумаб) та індивідуальні особливості імунного статусу. Потребує подальшого обговорення доцільність призначення засобів біологічної дії дітям із ранніми ентезит-артритами.

Список літератури знаходиться в редакції. 37



eular 2014

11-14 червня 2014 року в м. Парижі (Франція) проходив 15-й Європейський конгрес ревматологів. Конгреси EULAR почали організовувати з 2000 р., перший відбувся у м. Ніцці (Франція). Відтоді вони стали головною подією в календарі кожного ревматолога, а кількість учасників на них зростає з 6400 у Ніцці до рекордного показника в 16 тис. на конгресі у м. Лондоні (Велика Британія, 2011 р.). Конгрес EULAR-2014 у Парижі зібрав понад 14 тис. учасників та знову дав можливість обмінятися останньою науково-клінічною інформацією ученим, лікарям, організаторам охорони здоров'я, представникам фармацевтичних компаній.

Водночас відзначається суттєве зростання кількості тез, поданих до оргкомітету Конгресу. Зокрема, у цьому році зафіксовано рекордний показник – більше ніж 4000 тез. З одного боку, це є відображенням підвищеного інтересу до захворювань суглобів і системних хвороб сполучної тканини, з іншого – вказує на зростання доступності інформації про наслідки і соціальні тягарі цих захворювань, необхідність ранньої діагностики й лікування.

Як завжди, на конгресі були організовані численні майстер-класи, лекції провідних учених, освітні програми тощо. Загалом пройшло 36 сателітних симпозиумів, 125 наукових засідань у рамках основних програм, 13 сесій для організаторів охорони здоров'я і молодших спеціалістів, 5 засідань суспільної організації PARE (People with Arthritis/Rheumatism in Europe), постерні тури з оглядом основних стендових доповідей за напрямками, а також виставка фармацевтичних компаній.

Як зауважив напередодні відкриття конгресу **науковий голова доктор Ульф Мюллер-Ладнер (Ulf Muller-Ladner, керівник відділу ревматології Університетської клініки м. Гіссена (Німеччина))**, основні напрями роботи конгресу торкнуться узагальнення даних щодо дієвості та безпечності анти-ФНП препаратів, що ефективно використовуються в ревматології вже понад 10 років, результатів дослідження ефективності анти-інтерлейкіну-17 (ІЛ-17) препаратів, лікування подагри та використання біосимілярів у ревматології. Однак наукова програма конгресу виявилася ще більш насиченою і цікавішою і, звичайно, не обмежувалася лише вказаними науковими напрямами.

Під час урочистої сесії відкриття конгресу були відзначені і нагороджені автори клінічних і фундаментальних досліджень у ревматології, водночас вони отримали грошові премії в розмірі 1000 євро:

1. **Крістіан Бейер (Німеччина)** отримав нагороду за диференціацію пацієнтів з остеоартритом (ОА), що потребують ендопротезування суглобів, з усієї когорти хворих на основі виділення біомаркерів – циркулюючих мРНК.

2. **Юбер де Боусон (Франція)** – за використання технології ПЕТ-сканування з 18F-фтордезоксиглюкозою в діагностиці гігантського артеріїту.

3. **Пілар Бріто-Зерон (Іспанія)** – за вивчення предикативних факторів розвитку лімфопроліферативних захворювань у пацієнтів із хворобою Шегрена.

4. **Ахмад Осайлан (Велика Британія)** – за роботу з виявлення провокуючих факторів, пов'язаних із серцевою парасимпатичною діяльністю при ревматоїдному артриті (РА).

5. **Лука Квартуччіо (Італія)** – за тривалі (понад 70 міс) дослідження ефективності ритуксимабу у хворих із криоглобулінічним васкулітом, асоційованим з вірусним гепатитом С.

6. **Марко Юркович (Канада)** – за перше загальнопопуляційне дослідження поширеності інфаркту міокарда та гострих порушень мозкового кровообігу у пацієнтів із хворобою Шегрена.

7. **Стефан Блюм (Австрія)** – за дослідження мікроРНК на моделі мишей та вивчення можливої протизапальної ролі мікроРНК 146 у патогенезі артритів.

8. **Франческо Чічіа (Італія)** – за вивчення патогенетичної ролі кишкової лімфоїдної системи в патогенезі анкілозуючого спондилоартрити.

9. **Елайза Корсієрі (Велика Британія)** – за цикл робіт з вивчення В-клітин синовіальної оболонки хворих на РА. Її роботи демонструють, що В-клітини синовіальної оболонки мають високу мутагенність і сильну імунореактивність, що зумовлює високу генерацію циркулюючих білків.

10. **Сюкшан Хонг (Південна Корея)** – за дослідження ролі ІЛ-32 у проліферативному кісткоутворенні при

анкілозуючому спондилоартриті. Встановлено, що ІЛ-32 може суттєво підвищувати диференціацію остеобластів та їх остеосинтетичну активність через гальмуючий вплив на регулятор остеобластів – DKK-1, що робить даний цитокин потенційним біомаркером прогнозування утворення нової кісткової тканини при анкілозуючому спондилоартриті.

11. **Мегна Джані (Велика Британія)** – за виявлення одиничних нуклеотидних поліморфізмів декількох генів у пацієнтів із дерматомиозитом.

12. **Джоанна Мартель-Пеллетье (Канада)** – її дослідження демонструють, що надлишкова експресія кістковоспецифічного рецептора EphB4 може профілактично захищати субхондральну кістку в мишачій моделі ОА, зумовлювати зниження тяжкості структурних пошкоджень і ступеня прогресування хвороби.

Цікаво, що декілька років поспіль на конгресі EULAR, окрім наукових, вручається літературна премія Едгара Стена за найкращий твір, присвячений ревматичним захворюванням і патології опорно-рухового апарату. У цьому році її отримала **Маринка Штейн, уроджена Соренсен, з Данії** за есе «Dancing Down the Road of Life» («Танцюючи на життєвому шляху»). Премія (2000 євро) заснована на честь Едгара Стена, який сам хворів на анкілозуючий спондилоартрит та був великим прибічником співпраці між лікарями, пацієнтами і комунальними працівниками.

На конгресі багато уваги було приділено генетичним і епігенетичним дослідженням у ревматології. Надзвичайно цікавою виявилася сесія «Новітні концепції в генетиці і геноміці». Встановлено, що відповідь на лікування інгібіторами ФНП може бути вимірною і оцінена за допомогою мікроРНК. Зміни у мікроРНК під час фази індукції анти-ФНП препаратами можуть виступати об'єктивними клінічними і запальними критеріями для моніторингу терапевтичної відповіді на лікування у пацієнтів з РА (доктор **Чарі Лопес-Педрера, Іспанія**). Після лікування анти-ФНП препаратами відбуваються зміни низки мікроРНК, що пов'язані з аутоімунітетом, запаленням, активацією Т- і В-лімфоцитів тощо. У пацієнтів, котрі позитивно відповіли на терапію анти-ФНП препаратами, відзначено підвищення 6 мікроРНК більшою мірою, ніж у «невідповідачів»: мікроРНК-16, мікроРНК-23а, мікроРНК-125b, мікроРНК-126а, мікроРНК-146а і мікроРНК-223а. Ці дані вперше продемонстрували, що за допомогою мікроРНК можна прогнозувати відповідь на лікування біологічними препаратами.

Прогресивні дослідження біомаркерів для оцінки тяжкості перебігу захворювань дозволили виділити також мікроРНК, що прогнозують більш важкий перебіг ОА та швидкий розвиток структурних порушень, зумовлюючи ранню потребу в ендопротезуванні суглобів. Серед протестованих 374 мікроРНК було виділено 3, що асоціюються з важким перебігом ОА колінних і кульшових суглобів, зумовлюючи ранню потребу в ТЕП: miR-454, miR-885-5p та let-7e (доктор **Крістіан Бейер, Німеччина**). Встановлення несприятливих біомаркерів прогресування захворювання дозволить уже на ранніх стадіях обговорити з пацієнтом передбачений перебіг хвороби та застосувати більш агресивні методи лікування.

На конгресі репрезентовано результати нового дослідження ефективності сарилумабу у поєднанні з метотрексатом у пацієнтів із середнім і важким перебігом РА. Сарилумаб – це повністю гуманізоване моноклональне антитіло до ІЛ-6R. У клінічному випробуванні SARIL-RA-MOBILITY, проведеному серед пацієнтів з активним РА, у яких не було досягнуто адекватної відповіді на лікування метотрексатом, сарилумаб у комбінації з метотрексатом поліпшив ознаки й симптоми захворювання, а також функціональний статус. Крім того, така комбінація препаратів також уповільнює



І.Ю. Головач

прогресування ураження суглобів. Усього в 52-тижневому випробуванні взяли участь 1200 пацієнтів з помірними і важкими формами активного РА. Пацієнти були рандомізовані на три групи, в кожній з яких один раз на два тижні вони підшкірно отримували разом з метотрексатом або сарилумаб 200 мг, або сарилумаб 150 мг, або плацебо. В обох групах пацієнтів, які отримували сарилумаб, були продемонстровані клінічні статистично значущі покращення з усіх трьох комбінованих складових первинної кінцевої точки порівняно з плацебо. На 24-му тижні в групі сарилумабу 200 мг було відзначено 66% зменшення виразності симптомів РА, у групі сарилумабу 150 мг поліпшення було зареєстровано на рівні 58% і в групі плацебо – 33%. Поліпшення функціонального статусу пацієнтів було відзначено на 16-му тижні, а уповільнення прогресування ураження суглобів – на 52-му тижні.

Досить оптимістичні результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця. Результати дослідження SARIL-RA-MOBILITY

Кінцеві точки	Сарилумаб 150 мг	Сарилумаб 200 мг	Плацебо
ACR20 (24 тиж)	58%	66%	33%
HAQ-DI (16 тиж)	-0,53	-0,55	-0,29
mTSS (52 тиж)	0,90	0,25	2,78
ACR70 (24 тиж)	20%	25%	7%

Герд Бермістер, котрий взяв участь в обговоренні результатів дослідження, високо оцінив отримані дані, підкресливши значущість події – отримання другого дієвого інгібітора ІЛ-6 після тоцилізумабу. Вчений сказав, що науковці завжди задавалися питанням, чи отриманий позитивний ефект притаманний тільки одному препарату, чи це властиво всім препаратам цієї групи. Це дослідження є обнадійливим у тому плані, що отримано підтвердження концепції необхідності інгібування ІЛ-6 у лікуванні РА.

Значна увага також була приділена серцево-судинному ризику при ревматичних захворюваннях. Підвищений кардіоваскулярний ризик, як відомо, властивий РА, ОА, подагрі, іншим запальним артропатіям, системному червоному вовчаку (СЧВ). На конгресі EULAR у Парижі вперше прозвучали докази підвищення серцево-судинного ризику при хворобі Шегрена.



Пацієнти з синдромом Шегрена мають значно вищий ризик серцевого нападу та інсульту, ніж люди в загальній популяції.

І ризик є найбільш високим у перший рік після постановки діагнозу згідно з новим популяційним дослідженням, результати якого доповів доктор **медичних наук Антоніо Ейвіна-Зубайєга (Канада)**. При цьому інфаркт міокарда та інсульт не слід розглядати як супутні захворювання, це прямі ускладнення хвороби. При багатофакторному аналізі з поправкою на серцево-судинні предиктори ризик серцевого нападу з розвитком інфаркту міокарда був в 2,36 рази вищим у групі пацієнтів із хворобою Шегрена, ніж у контрольній групі, а відносний ризик розвитку інсульту –

у 1,6 раза вищим. У перший рік після постановки діагнозу ризик серцевого нападу був у 3,6 раза вищим в групі хворих на хворобу Шегрена, ніж це було в контрольній групі. Однак подібну тенденцію не було виявлено для інсульту. Доктор А. Ейвіна-Зубайета пояснив, чому в перший рік захворювання ризик серцево-судинних катастроф є найвищим. Це пов'язано з тим, що хвороба зазвичай діагностується на рівні клініко-лабораторних проявів, тому й ризик кардіоваскулярних ускладнень є досить високим. Попередні дослідження підтвердили роль запалення у виникненні серцево-судинних ускладнень при аутоімунних захворюваннях. Ревматологи, що курують пацієнтів із хворобою Шегрена, мають бути обізнаними щодо високого серцево-судинного ризику і вчасно виявляти небезпечні симптоми.

Прицільна увага була приділена також біосимілярам у лікуванні РА. Умовно сесія, присвячена біосимілярам, називалася «Біосиміляри: хвилі майбутнього». На сьогодні біосиміляр інфліксимабу дозволений Європейським медичним агентством до використання в лікуванні РА. «Оскільки все більше біоаналогів стають доступними, дуже важливо, щоб пацієнти, медики та організатори охорони здоров'я були впевнені в безпеці та ефективності цих сполук», – сказав доктор Санг Чеол Бай з університетської лікарні «Ханьян» для ревматичних захворювань в м. Сеул (Південна Корея). Доктор Бай також повідомив про результати порівняння біосиміляра HD203 і оригінального етанерцепта. Загалом висновки дослідження свідчать про еквівалентність у досягненні первинної кінцевої точки при випробуванні HD203 і етанерцепта. У дослідженні брали участь 294 корейських пацієнти з активним РА, кожен з яких отримував підшкірно метотрексат два рази на тиждень упродовж 48 тиж. Окрім того, половина когорти отримувала HD203 25 мг і інша половина – етанерцепт 25 мг. Частка пацієнтів, що досягли первинної кінцевої точки – ACR20 на 24-му тижні, достовірно не розрізнялася між групами HD203 і етанерцепта (82,48 проти 81,36%, $p=0,6706$). Частка досягнення ARC20 на 12-му і 48-му тижні також істотно не відрізнялася між групами. Тим не менш частка пацієнтів, які досягли відповіді ACR50, була вищою в групі HD203, ніж у групі етанерцепта на 24-му і 48-му тижнях. Водночас не було жодного істотного розходження щодо небажаних подій між групами HD203 і етанерцепта (76,87 проти 78,08%).

На сьогодні біосиміляри схвалені в Азії, Канаді, Європі та Індії, але не в Сполучених Штатах Америки. Лише в Кореї 6 компаній, за словами доктора Бай, виводять на фармацевтичний ринок біосимілярні препарати.

Щодо коморбідних станів, то основним об'єктом була огрядність. Одне з досліджень, результати якого доповідали на конгресі, свідчить про більш високу активність РА у огрядних пацієнтів, особливо в дебюті захворювання. Доктор медичних наук з Великої Британії Крістофер Спарк висловив думку, що у огрядних пацієнтів відбувається більш агресивний перебіг РА і, таким чином, вони мають отримувати більш агресивне лікування. Можливо, це пояснює існуючий парадокс про менш виражені радіологічні прояви РА у огрядних пацієнтів порівняно з пацієнтами без ожиріння, хоча такі хворі мають гірший прогноз. У дослідженні доктора К. Спаркса представлені результати перехресного дослідження, яке налічувало 3534 осіб. Із них 1553 були з раннім РА (тривалість захворювання менше 12 міс) і 1981 осіб – з встановленим РА. Пацієнтів розподіляли на групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Учасники з недостатньою вагою та огрядністю II ст. принаймні в два рази частіше, ніж пацієнти з нормальною вагою, мали високу активність захворювання, виміряну за DAS28. В огрядних хворих також частіше наставала інвалідність, ніж у пацієнтів з нормальною вагою. Можливим поясненням цього є те, що адипокіни можуть спричинити активне системне запалення і зробити його більш серйозним. Отримані результати мають велике клінічне значення. Тактика «лікування до мети» передбачає використання більш агресивної терапії і більш високих доз синтетичних і біологічних препаратів у огрядних пацієнтів, що потенційно можуть мати більш токсичні і шкідливі ефекти. Отже, для досягнення ремісії внаслідок високих показників активності і DAS28 у огрядних хворих на старті терапії використовуються більш високі дози базисних препаратів, що в свою чергу зумовлює вищу частоту побічних ефектів і зростання частоти відмов від лікування чи його переривання. Це створює особливу проблему терапії огрядних пацієнтів.

Основний меседж, який намагалися донести дослідники до когорти практикуючих ревматологів, полягає в тому, що огрядні хворі з РА є особливою групою, які вимагають індивідуальної програми лікування і обов'язкового поступового зниження маси тіла.

Оцінка індексу захворювання при хворобі Шегрена (ESSDAI) є корисним інструментом для прогнозування розвитку лімфоми і смерті серед пацієнтів із важкою формою цього захворювання, стверджують іспанські дослідники та доповідач Пілар Бріто-Зерон. Як відомо, саме в Іспанії налічується найбільша когорта пацієнтів із хворобою Шегрена. До дослідження було залучено 921 учасника із хворобою Шегрена, що увійшли до реєстру Geas-SS. Пацієнти спостерігалися в середньому 79 міс, упродовж яких у 25 (3%) розвинулися лімфопроліферативні захворювання. Дослідники встановили, що на момент постановки діагнозу найбільш вірогідними предикативними чинниками розвитку лімфоми були: чоловіча стать, кріоглобулінемія, моноклональність, комплемент С3 нижче ніж 0,82 г/л, С4 нижче ніж 0,07 г/л та похилий вік. При цьому чоловіча стать, низький рівень комплементу, моноклональні антитіла і кріоглобуліни були статистичними незалежними факторами розвитку лімфопроліферативних захворювань. Стосовно активності захворювання за ESSDAI, то встановлено, що оцінка більше 1 в конституційному і гематологічному доменах була пов'язана з розвитком лімфоми. Серед конституційних проявів із розвитком лімфом з найбільшою силою асоціювалися такі симптоми, як лихоманка вище 38,5°C, нічний піт і втрата ваги більше 10%.

У другому дослідженні вчені проводили кореляції між активністю хвороби Шегрена (ESSDAI) із смертністю. Після спостереження в середньому 75 міс 83 пацієнти (9%) померли. Настання смертей було пов'язано власне із перебігом хвороби Шегрена (27 хворих), із серцево-судинним захворюванням (20 осіб), інфекціями (17 хворих) та з іншими причинами (11); у 8 пацієнтів причини смерті не були відомі. Активними доменами ESSDAI, що пов'язані зі смертю, були конституційний, легеневий і біологічний домен.

Значна увага приділялася також системній глюкокортикоїдній терапії. Так, доповідь відомого ревматолога професора Йоханеса Біллсма (Нідерланди) була присвячена балансу ризиків і переваг при системній терапії глюкокортикоїдами (ГК) при РА. Він озвучив нещодавні рекомендації EULAR (2013) щодо адекватної ГК терапії. Це питання є надзвичайно важливим, оскільки згідно з шведським і німецьким реєстрами половина пацієнтів із РА вживають ГК, а частота їх використання зросла на 34% в 2010 р. порівняно з 1990 р. Недавній обсерваційний звіт RABBIT продемонстрував, що скориговані коефіцієнти ризику смерті серед хворих, які використовували ГК упродовж 12 міс, були 1,05 серед тих, хто використовував 1-5 мг/добу; 1,46 – серед тих, хто застосовував більше ніж 5-10 мг/добу; 2,0 – для більш ніж 10-15 мг/день і 3,59 – більш ніж 15 мг/день. Саме для надання допомоги практичним лікарям з балансуванням ризику і вигоди цільова група раніше розробила доказово обґрунтовані рекомендації з використання системних ГК при ревматичних захворюваннях (Ann. Rheum. Dis., 2013; 72: 1905-1913). Перша частина рекомендацій стосується освіти і інформування пацієнта і його родини щодо потенційних ризиків тривалого прийому ГК та можливих шляхів їх запобігання.

Рекомендації щодо доз та ризику/преваг застосування ГК включають:

- обов'язкове врахування коморбідних станів, таких як діабет, серцево-судинні захворювання, хронічні інфекції, виражена імуносупресія і остеопороз, що можуть призвести до несприятливих подій до початку ГК терапії та потребують жорсткого контролю у разі призначення стероїдів;
- вибір відповідної мінімально можливої дози, необхідної для досягнення терапевтичної відповіді;
- постійний перегляд і титрування доз ГК у разі досягнення терапевтичної відповіді чи виникнення побічних ефектів;
- розгляд і вибір найбільш ощадної ГК терапії у пацієнтів з очікуваним тривалим лікуванням з використанням середніх/високих доз.

«Глюкокортикоїди є досить ефективними протизапальними та імунодепресивними ліками, але їх використання стримується страхом щодо виникнення побічних ефектів», – сказав професор Й. Біллсма. Втім, багато негативних ефектів можна уникнути при постійному моніторингу і завчасливому використанні ГК. Що стосується хворобомодифікуючого ефекту ГК при РА, то доза 7,5-10 мг/день тривалістю не менше 6 міс є найоптимальнішою.



Останні дослідження, репрезентовані на конгресі, показали що краніальна ультрасонографія є більш чутливою в діагностиці гігантоклітинного артеріїту, ніж темпоральна артеріальна біопсія.

«Гігантоклітинний артеріїт може викликати серйозні проблеми, втім добре піддається лікуванню у разі ранньої діагностики», – сказав провідний дослідник доктор Адам Крофт з м. Бірмінгема (Велика Британія). Біопсія скроневої артерії вважається золотим стандартом діагностики, проте інвазивна процедура може бути пов'язана з ушкодженням лицьового нерва та може травмувати артерію. Хоча цей специфічний тест має низьку чутливість і помилково-негативні результати в 20% випадків. Результати дослідження А. Крофт показують, що транскраніальне УЗД може незабаром замінити інвазивні методи для виділення першої лінії хворих із підозрою на діагноз гігантоклітинного артеріїту в рутинній клінічній практиці. Водночас зовсім відмовлятися від біопсії недоцільно, однак ультразвукове дослідження можна використовувати як альтернативний метод для скринінгу пацієнтів та ранньої постановки діагнозу. Обстеження 87 учасників з підозрою на гігантоклітинний артеріїт за період з 2005 по 2013 рік дозволило встановити високу чутливість (81%) і специфічність (97%) краніальної ультрасонографії порівняно з низькою чутливістю (53%) біопсії скроневої артерії. Висока позитивна і негативна прогностична цінність УЗД показує, що біопсію скроневої артерії можна уникнути у випадках, коли клінічні підозри на гігантоклітинний артеріїт є високими або низькими. Водночас проводити УЗД мають спеціально навчені спеціалісти з відповідним досвідом діагностики васкулітів.

Результати ретроспективного дослідження подарували хворим на СЧВ надію щодо можливості призупинення імунодепресантної терапії у разі досягнення клінічної ремісії без загрози нового спалаху хвороби. Імунодепресанти надзвичайно важливі у менеджменті хворих на вовчак, але їх також відрізняють серйозні побічні ефекти. На теперішній час немає жодних керівних принципів, що стосуються того, коли і як зупинити імунодепресивну терапію, все залежить від індивідуального досвіду лікаря. Доктор медичних наук Захі Тоум (Канада) репрезентував ретроспективне дослідження, результати якого стверджують, що зупинка імунодепресивної терапії можлива в окремих груп пацієнтів із СЧВ. З. Тоум та його колеги проаналізували дані 179 хворих у люпус-клініці м. Торонто за період з 1970 по 2012 рік, яким були призначені імунодепресанти (азатіоприн, метотрексат або мофетилу мікофенолат) та які намагалися повністю «зійти» з них. Загалом 99 пацієнтів (56%) були в змозі повністю відмінити імунодепресант. У 74% з них не було активації хвороби впродовж 2 років, у 50% – впродовж 3 років, показники залишалися стабільними до 5 років. У пацієнтів, котрі не змогли відмовитися від імунодепресантів або мали спалахи активності хвороби, відзначалися більш високі показники антитіл, властивих СЧВ, ніж ті, які зупинили лікування. Швидкість активації захворювання після припинення терапії була нижчою у хворих, яким поступово відміняли імунодепресанти.

«Це дослідження є важливою віхою в лікуванні вовчака. Ми знаємо, як і коли розпочати лікування, але тільки декілька досліджень показують, як і коли можна зупинити лікування», – сказав Ульф Мюллер-Ладнер, доктор медичних наук, голова наукової програми EULAR. «Основні ідеї полягають у тому, що ми можемо зупинити лікування імунодепресантами, але нам слід бути обережними. Пацієнти при цьому мають ретельно контролюватися».

Звичайно, в одному огляді неможливо повністю висвітлити всі наукові й практичні новини конгресу. Ревматологів тепер чекає серйозна робота щодо аналізу отриманої новітньої інформації та впровадження нових досягнень у свою клінічну практику. Повний огляд зроблених доповідей на конгресі EULAR та наукових подій представлений на сайті <http://www.eularcongressnews.eu>.

Париж є унікальним місцем для проведення міжнародних зустрічей, таких як конгрес EULAR, завдяки, насамперед, розвиненим транспортним мережам і зв'язкам. «Charme De La Ville Lumiere» (чарівність міста вогнів) з його тривалою історією, віддзеркаленою в архітектурі, численні галереї, ресторани, театри й музика забезпечили прекрасну атмосферу для культурного й наукового обміну, міжнародного співробітництва та поновлення дружніх зв'язків. Наступний конгрес EULAR відбудеться через рік у м. Римі (Італія).

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., професор,
І.І. Князькова, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології
Харьківського національного медичного університету

Остеопороз у молодих жінок: фокус на фактори ризику

Продолжение. Начало на стр. 39.

и витамина D. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов костей.

Рост, масса тела и уровень физической активности определяют примерно 17-20% вариативности пиковой костной массы. Показано, что у женщин, ограничивающих потребление пищи из-за боязни ожирения, костная масса снижается и ее значения коррелируют со степенью уменьшения массы тела. Полагают, что, помимо смещения костного обмена в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими, у данной категории пациенток возникает дисбаланс оси «соматотропный гормон – соматомедин С», приводящий в итоге к нарушению синтеза инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) печенью и снижению костной плотности. Женщины с крайней формой такого ограничения питания – нервной анорексией, как правило, имеют остеопенический синдром и низкий уровень эстрогенов в крови. С помощью гистоморфометрии у них выявляют снижение количества трабекул и уменьшение толщины кортикального слоя, выраженность которых зависит от длительности заболевания. Обычно нормализация питания и восстановление массы тела способствуют увеличению костной плотности, уровня ИФР-1 и остеокальцина в крови. Чем длительнее был период нормального функционирования яичников, предшествующий возникновению заболевания, тем выше вероятность полного восстановления костной массы.

Низкий индекс массы тела и/или низкая масса тела ассоциируются с остеопорозом, в связи с чем низкий индекс массы тела (менее 19 кг/м²) предполагает повышенный риск уменьшения костной массы.

Низкая физическая активность также является фактором риска развития остеопороза. Существует связь между физической нагрузкой и более высоким уровнем МПК в юношеском возрасте. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. В то же время физическая активность, упражнения и ходьба увеличивают прочность костной ткани и уменьшают риск переломов. Кроме того, физические упражнения укрепляют мышечный аппарат, что позволяет улучшить координацию движений и избежать падений, улучшают функциональное состояние основных систем организма, настроение, повышают устойчивость к стрессам и депрессии, нормализуют сон.

Пищевые факторы, являющиеся неотъемлемой частью жизни молодой женщины и оказывающие влияние на развитие остеопороза, включают низкое потребление с продуктами питания кальция, дефицит витамина D и высокое потребление соли. Неполноценное питание среди молодых людей обуславливает снижение пиковой костной массы на 5-10% и повышает риск перелома бедра в будущем. Кальций – главный элемент в костной ткани, в связи с чем

его поступление с пищей имеет большое значение на протяжении всей жизни, поскольку способствует поддержанию плотности костной ткани. Также кальций усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости. Данные многочисленных исследований подтвердили существование прямой корреляции между потреблением кальция и увеличением МПК. Так, в когортном исследовании, включившем 963 женщины в возрасте 19-35 лет, изучено влияние факторов окружающей среды и образа жизни на МПК предплечья. Установлено, что полный отказ от употребления в пищу молока ассоциировался со снижением МПК. И хотя в исследовании изучались различные факторы (употребление витамина D, физическая активность, курение, употребление алкоголя, аменорея, применение оральных контрацептивов, количество беременностей, грудное вскармливание и семейный анамнез остеопороза), статистически значимым оказалось лишь употребление кальция с пищей. Несмотря на доказанное положительное влияние кальция на здоровье костей, только около 10% девочек в возрасте 9-17 лет получают ежедневно необходимое количество этого элемента.

Важную роль в профилактике и лечении остеопороза играет витамин D, улучшающий всасывание кальция в кишечнике и регулирующий обменные процессы в костной ткани. Наряду с этим витамин D способствует сохранению мышечной силы и снижению риска падений. Важно подчеркнуть, что при достаточном поступлении кальция с продуктами питания витамина D может оказаться недостаточно, и в этом случае потребуются его прием в виде препаратов.

Вторичный остеопороз составляет 50% от всех случаев остеопороза у женщин в перименопаузе и обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидной). Причины вторичного остеопороза многочисленны (табл.), а потенциальный риск переломов сопоставим с риском при первичном остеопорозе.

Среди лекарственных средств, применение которых ассоциируется с увеличением риска развития остеопороза, большое внимание уделяется глюкокортикоидам. Основные положения, основанные на опыте использования глюкокортикоидов в клинической практике, таковы.

1. Назначение системных глюкокортикоидов продолжительностью более 3 мес приводит к снижению МПК и значительному повышению риска переломов позвоночника и шейки бедра.

2. При глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе переломы возникают при более высоких, чем в случае постменопаузального или сенильного остеопороза, значениях МПК.

3. Скорость потери МПК резко увеличивается в первые месяцы приема препарата. Не существует «безопасной» дозы.

4. Применение высоких доз глюкокортикоидов и большая продолжительность терапии низкими дозами могут привести к значительному дефициту МПК.

5. Для оценки риска переломов пациентам, принимающим глюкокортикоиды более 3 мес, рекомендуется измерение МПК с использованием рентгеновской денситометрии.

6. Прием системных глюкокортикоидов в дозе $\geq 7,5$ мг/сут продолжительностью свыше 3 мес требует назначения профилактических и лечебных мероприятий.

7. Прием системных глюкокортикоидов в дозе $< 7,5$ мг/сут более 3 мес требует наблюдения и обследования для решения вопроса о необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий (оценка факторов риска, рентген позвоночника, денситометрия)

Особо следует подчеркнуть высокую распространенность остеопороза среди спортсменок. С увеличением количества женщин всех возрастов, активно занимающихся спортом, неуклонный рост частоты остеопороза у спортсменок вызывает особое беспокойство. Подсчитано, что более 6 млн женщин в мире принимают участие в больших спортивных соревнованиях. Известно, что физические нагрузки являются важной составляющей профилактики остеопороза. Однако чрезмерная и напряженная физическая активность негативно влияет на репродуктивную и костную систему организма и, таким образом, способствует развитию остеопороза.

В 1993 г. Американская коллегия спортивных врачей ввела термин «триада спортсменок», обозначив им тревожный синдром, включающий аменорею, расстройство пищевого поведения и остеопороз. Молодые женщины стремятся достичь в течение короткого периода или поддерживать нереально низкую массу тела – это один из основных компонентов триады спортсменок. Подростки и женщины-спортсменки, поддерживающие низкую массу тела, имеют высокий риск развития остеопороза. Аменорея весьма характерна для интенсивно тренирующихся женщин: ее распространенность составляет почти 20%. У спортсменок с аменореей плотность кости значительно ниже, чем у женщин с нормальным менструальным циклом, а значит, риск травм у них выше. Степень снижения плотности кости у спортсменок, не имевших менструаций более 6 мес, приближается к таковой в постменопаузе. Такое разрежение кости может оказаться необратимым и иметь отдаленные последствия. При сопоставлении частоты усталостных переломов, случившихся в один и тот же промежуток времени при одинаковом общем пробеге у бегуний с аменореей и у бегуний с сохраненным менструальным циклом, оказалось, что в отсутствие менструаций переломы возникали гораздо чаще. В крупном проспективном исследовании с участием лучших спортсменок в циклических видах спорта показано, что скорость развития остеопороза бедренной кости у спортсменок с аменореей в 2 раза выше, чем у женщин, не занимающихся спортом, в первый год после менопаузы. Таким образом, наличие симптомов триады и степень тяжести заболевания у спортсменок должны учитываться врачом.

Итак, среди факторов риска развития остеопороза и переломов костей огромное значение имеют генетические факторы и факторы внешней среды. В этом отношении чрезвычайно важно акцентировать внимание на таких факторах, как ранняя менопауза, переломы костей до 35-летнего возраста, случаи переломов костей у отдельных членов семьи (т.е. семейная предрасположенность), а также низкая МПК. С другой стороны, крайне важна информация о том, что прием некоторых лекарственных препаратов может способствовать быстрому развитию остеопороза. Не меньшее значение для профилактики и лечения целого ряда заболеваний, как и для остеопороза, имеет выявление модифицируемых факторов риска. В целом формирование единой системы подхода врачей, осуществляющих диспансерное обследование, к выявлению, профилактике и лечению остеопении является важным условием успешной профилактики остеопороза и снижения травматизма среди женщин молодого возраста.

Таблица. Причины вторичного остеопороза у молодых женщин

Причины	Клинические состояния
Лекарственные средства	Глюкокортикоиды (при приеме per os, а также ингаляционные в высоких дозах при длительном приеме) – ↓ МПК Петлевые диуретики (фуросемид) – ↑ экскреция ионов кальция почками Гормональные контрацептивы, в частности прогестин без эстрогена, могут ↓ МПК. Так, не рекомендуется назначение медроксипрогестерона длительностью более 2 лет Противосудорожные – ↑ риск потери костной ткани Ингибиторы протонной помпы, применяемые для лечения ГЭРБ, могут ↑ риск потери костной ткани и переломов в случае применения в высоких дозах и длительностью более 1 года Среди других лекарственных средств, снижающих МПК, следует отметить антидепрессанты, фенобарбитал, гепарин, высокие дозы левотироксина, иммуносупрессанты (препараты для химиотерапии) и др.
Эндокринные заболевания	Гипогонадизм, гипертиреоз, болезнь Кушинга, дефицит гормона роста, гипопитуитаризм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 и 2 типа
Недоедание или нарушения всасывания	Дефицит витамина D, нервная анорексия, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, резекция кишечника
Системные заболевания соединительной ткани	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.
Пациенты после трансплантации	Трансплантация органов и костного мозга
Другие причины	Заболевания печени, несовершенный остеогенез, ВИЧ-инфекция, гемохроматоз, идиопатический остеопороз, беременность, системный мастоцитоз, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, гиперпролактинемия, множественная миелома, депрессия

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

АМЛОДИПІН

ВАЛСАРТАН

ДІФОРС



ДИФОРС 160
Валсартан 160 мг
+ амлодипин 5 мг



ДИФОРС 80
Валсартан 80 мг
+ амлодипин 5 мг

ДИФОРС XL
Валсартан 160 мг
+ амлодипин 10 мг

АМЛОДИПІН / ВАЛСАРТАН

Відкривається нова високоефективна і більш безпечна можливість лікування хворих на артеріальну гіпертензію¹

Інструкція по застосуванню препарату ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL*

Склад: діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан. 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТС С09D В01Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється монопрепаратом. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу. Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми. Максимальна добова доза — 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, (максимально допустимі дози компонентів препарату — 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану). Побічні реакції: назофарингіт, грипоподібні симптоми, гіперчутливість, головний біль, запаморочення, сонливість. Діфорс може спричинити побічні реакції, раніше відзначені для одного з компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Як і будь-який препарат, який прямо впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), Діфорс не застосовують під час вагітності або жінкам, які планують вагітність. Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Повна інформація міститься в інструкції по застосуванню препарату Діфорс 80, Діфорс160, Діфорс XL. 1. Ю.А.Карпов, Антигіпертензивная эффективность и перспективы клинического применения нового комбинированного препарата Эксфорж. Consilium Medicum том 11 / №1 2009;

UA/12365/01/02 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503
UA/12365/01/01 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503

З турботою про співвітчизника



diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵



Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 2,5 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Симптоматичне лікування болю (сильного, гострого болю - Диклоберл® N 75) при: гострих артритах, нападах подагри у тому числі: хронічні артрита, зокрема ревматоїдний артрит; анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева) та інші запальні захворювання хребта ревматичного походження; подразнення тканин при дегенеративних процесах у суглобах та хребті (артрози, спонділоартрози); запальні захворювання м'яких тканин ревматичного походження; набряки з больовим синдромом або посттравматичне запалення.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу, Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. Диклоберл® супозиторії 100 мг - 1 раз на добу, супозиторії 50 мг - 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг - 1-3 рази на добу, лікування Диклоберлом N 75 рекомендується проводити у вигляді одноразової ін'єкції глибоко в сідничну ділянку.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Лі. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morian) data 2013. АТС М01А, (UIN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, *Pharmacology*.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁶ Blot L, Marcellis A, Devogetaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**