



№ 2 (39)
квітень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Академік НАМН
України
Володимир Коваленко

Сучасні проблеми
лікування
ревматичних хвороб

Читайте на сторінці 64



Академік НАМН
України
Георгій Дзяк

Нейроциркуляторная
дистонія.
Актуальные
вопросы и ответы

Читайте на сторінці 24



Доктор медицинских наук,
профессор
Юрій Сиренко

Диагностика и лечение
легочной гипертензии
в Украине

Читайте на сторінці 32



Доктор медичних наук,
професор
Людмила Хіміон

Фармакорезистентність
ревматоїдного артриту:
предиктори і стратегії
подолання

Читайте на сторінці 67



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Головач

Проблеми безпеки
та ефективності
сучасних протиподагричних
препаратів

Читайте на сторінці 82



**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. Bönnér 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 есенційної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** **Фармакодинаміка.** 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. **Р.л. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №UA/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Takeda Ireland Ltd, Ірландія.

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, симпозіумах з медичної тематики.

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

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статином³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

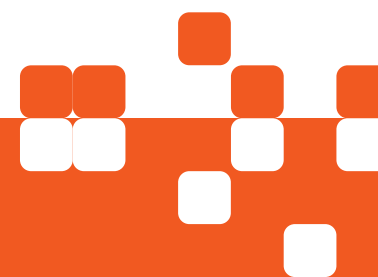
Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспарат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспарат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспарату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспарат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунореакції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

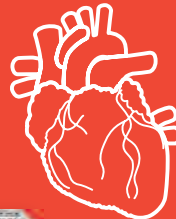
ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua





Кардіологія



Бісопролол-ратіофарм¹

Селективний β_1 -адреноблокатор

Препарат для лікування:

- артеріальної гіпертензії
- ішемічної хвороби серця (стабільної стенокардії)
- хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з ІАПФ, діуретиками, серцевими глікозидами



Лізиноприл-ратіофарм¹

Інгібітор АПФ

Інгібітор АПФ для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, гострого інфаркту міокарда, ускладнень з боку нирок при цукровому діабеті

1. Інструкція для медичного застосування.

БІСОПРОЛОЛ-РАТІОФАРМ - **Склад.** Діюча речовина: бісопролол; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу геміфумарату; допоміжні речовини. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори β -адренорецепторів. Код АТС C07A B07. **Показання до застосування.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія), хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами. **Побічні реакції.** Пове­ра анти­ну­кле­ар­них ан­ті­ті­л з та­ки­ми спе­ци­фіч­ни­ми клі­ніч­ни­ми сим­пто­ма­ми, як вов­ча­ко­поді­б­ний син­дром, що зни­жає пі­сля при­пи­нен­ня лі­ку­ван­ня; по­ру­шен­ня сну, деп­рес­ія, нічні кош­ма­ри, га­лю­ци­на­ції; під­ви­щен­ня рів­ня три­глі­це­ри­дів у кро­ві, гі­по­глі­ке­мія; ви­ска­жен­ня, за­па­мо­ро­че­н­ня*, го­ло­вий біль*, в­тра­та свідомості; кон'юнктивіт; по­гір­шен­ня слуху; бра­ди­кар­дія, по­ру­шен­ня ат­рі­о­вен­три­ку­ляр­ної про­від­но­сті, по­я­ва/по­си­лен­ня ознак сер­це­вої не­до­стат­ності; від­чут­тя хо­ло­ду або оні­мін­ня кі­сті­вок, ар­те­рі­аль­на гі­по­тен­зія, по­гір­шен­ня пере­бі­гу хвороби Рейно, по­си­лен­ня наяв­ної пе­ре­між­ної куль­та­вості, ор­то­ста­тич­на гі­по­тен­зія; брон­хо­спазм у па­ці­єн­тів з брон­хі­аль­ною ас­то­мою або з хроніч­ни­ми об­струк­тив­ни­ми за­х­во­ро­ван­ня­ми легень в анамнезі, алергічний риніт; нудота, блювання, діарея, біль у живіті, запор; підвищення печі­но­ків фер­мен­тів (АЛТ, АСТ) у плазмі кро­ві, гепатит; реакції гі­пер­чу­ли­вості; м'язова слабкість, судоми, арт­ро­п­а­тія; по­ру­шен­ня по­тен­ції; під­ви­ще­на в­то­м­лю­ваність*, астенія та ін. **Фармакологічні властивості.** Бісопролол – селективний блокатор β_1 -адренорецепторів, без внутрішньої сим­па­то­мі­ме­тич­ної ак­тив­но­сті. Має ан­ті­гі­пер­тен­зив­ну та ан­ті­ан­гі­наль­ну дію. Ме­ха­нізм ан­ті­гі­пер­тен­зив­ної дії по­ля­гає у зни­жен­ні хви­лин­но­го об'є­му сер­ця, змен­шен­ні сим­па­тич­ної сти­му­ляції пе­ри­фе­рич­них судин і при­гніч­нен­ні вивіль­нен­ня ре­ні­ну нир­ка­ми. Ан­ті­ан­гі­наль­на дія пов'язана з блокадою β_1 -адренорецепторів, що призводить до зни­жен­ня по­тре­би міокарда у кисні за рахунок не­га­тив­ної хронотропної та інотропної дії. Та­ки­м чи­ном, бісопролол усуває або змен­шує сим­пто­ми ішемії. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** №ЦА/1728/01/01 від 20.04.2011, №ЦА/1728/01/02 від 20.04.2011. **Виробник.** Меркле ГмбХ, Німеччина. **Заявник:** ратіофарм ГмбХ, Німеччина.

* Спостерігається тільки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця. Ці симптоми зазвичай виникають на початку терапії, слабо виражені і зникають протягом перших 1–2 тижнів.

ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ - **Склад.** Діюча речовина: лізиноприл; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату; допоміжні речовини. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) прості. Код АТС C09A A03. **Показання до застосування.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність (симптоматичне лікування); гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 год після гострого інфаркту міокарда); ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті (лікування захворювання нирок у гіпертензивних пацієнтів з цукровим діабетом II типу та початковою нефропатією). **Побічні реакції.** Часті: запаморочення, головний біль; ортостатичні ефекти (включаючи гіпотензію); кашель; діарея, блювання; порушення функції нирок. Нечасто: зміни настрою, парестезія, запаморочення, порушення смакових якостей, порушення сну; інфаркт міокарда та інсульт як можливі другорядні явища при надмірній гіпотензії серця; пацієнти групи ризику, прискорене серцебиття, тахікардія, синдром Рейно, синкопе; риніт; нудота, абдомінальний біль та порушення травлення; імпотенція; втома, астенія та ін. **Фармакологічні властивості.** Лізиноприл – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту. Блокує утворення ангіотензину II та зменшує його судинозвужувальну дію. На фоні дії препарату відбувається зниження артеріального систолічного та діастолічного тиску. Крім того, лізиноприл знижує опір судин нирок та поліпшує кровообіг у нирках. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект виявляється через 1–2 год після перорального прийому лізиноприлу, максимальний – приблизно через 6–9 год. Стабілізація терапевтичного ефекту спостерігається через 3–4 тижні від початку лікування. Синдром відміни не реєструвався. **Термін придатності.** 4 роки. **Умови зберігання.** Для таблеток по 5 мг: зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. Для таблеток по 10 мг, 20 мг: спеціальні умови зберігання не передбачені. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П. МОЗ України:** №ЦА/1572/01/01, №ЦА/1572/01/02, №ЦА/1572/01/03 від 01.03.2011. **Виробник.** Меркле ГмбХ, Німеччина.

Інформація про лікарські засоби. Повна інформація про застосування препаратів та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено: квітень, 2015 р. - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua



валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг



валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг



валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Потужне зниження артеріального тиску від ведучого виробника сартанів⁽¹⁾

Показання*:

- Артеріальна гіпертензія
- Серцева недостатність
- Нещодавно перенесений інфаркт міокарда

Склад: **Вальсакор:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; **Вальсакор Н80:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; **Вальсакор Н160:** 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; **Вальсакор НД160:** 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; **Вальсакор Н320:** 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; **Вальсакор НД320:** 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаз; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну <30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертиго, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадикініну. Антагоністи ангіотензину II не спричинюють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадикініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



лозартан 25 мг,
лозартан 50 мг,
лозартан 100 мг



лозартан 50 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
лозартан 100 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг



лозартан 100 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Доведена ефективність в зниженні АТ за наявності високодозових комбінацій⁽²⁾

Показання**:

- Артеріальна гіпертензія у дорослих і дітей старше 6 років
- Лікування захворювань нирок у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу
- Серцева недостатність
- Зниження розвитку інсульту у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка

Склад: **Лоріста:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 100 мг лозартану калію; **Лоріста Н:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг лозартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; **Лоріста Н100:** 100 мг лозартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; **Лоріста НД:** 100 мг лозартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС С09С А01. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Лозартан і діуретики. Код АТС С09Д А01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей старше 6 років. Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу – як частина антигіпертензивної терапії. Лікування хронічної серцевої недостатності (у пацієнтів віком 60 років та старше), коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим з причини несумісності, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітору АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка повинна становити ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не регулюється тільки лозартаном або гідрохлортіазидом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану, гідрохлортіазиду, речовин, що є похідними сульфонамідів, або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Гіпокаліємія або гіперкаліємія, резистентна до терапії. Тяжкі порушення функції печінки; холестаз та обструкція жовчовивідних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. II та III триместри вагітності. Період годування груддю. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Анурія. **Побічні реакції.** часто – головний біль, запаморочення; безсоння; кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлади з боку синусових пазух; абдомінальний біль, нудота, діарея, диспепсія; м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міалгія; астенія, втома, біль у груднині; нечасто – анемія, пурпура Геноха-Шенлейна, екхімоз, гемоліз; подагра; нервозність, парестезія, периферична невропатія, тремор, мігрень, втрата свідомості; затуманений зір, печіння/поколывання в очах, кон'юнктивіт, зниження зорової активності; вертиго, дзвін у вухах; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналія, стенокардія, АВ-блокада II ступеня, інсульт, інфаркт міокарда, часте серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), васкуліт, алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, fotocчутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення; ноктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів; зниження лібідо, імпотенція; відчуття страху, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, аномальні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті; фарингальний дискомфорт, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів; запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, анорексія; біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, біль у скелетно-м'язовому апараті, біль у плечах, тугорухливість, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, слабкість м'язів; набряк обличчя, гарячка; гіперкаліємія, незначне зниження гематокриту та гемоглобіну; незначне зниження рівнів сечовини та креатиніну в сироватці; рідко – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Лозартан є синтетичним пероральним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип АТ1). Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та важливим детермінантом патології артеріальної гіпертензії. Лозартан селективно блокує рецептори ангіотензину II (тип АТ1). In vitro та in vivo лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбонової кислоти Е-3174 блокують всі фізіологічно відповідні дії ангіотензину II, незважаючи на джерело та шлях його синтезу. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату. Р.П. Лоріста Н100 №UA/12084/01/01 від 30.05.2012 №403; Лоріста № UA/5516/01/01; UA/5516/01/02; UA/5516/01/03; UA/5516/01/04 від 25.01.2012 №47



1. In Central, Eastern and South – Eastern Europe(ref: IMS, IMS MV, Intellix,Medicube, Pharmazoom, Pharmexpert, Pharmstandart 1-6 2014).
2. Глезер М.Г., Сайгітов Р.Т. Моніторинг ефективності та безпеки лозартану та його комбінації з гідрохлортіазидом у хворих на артеріальну гіпертензію: результати дослідження РЕЗУЛЬТАТ//Кардіологія 2012; 10: 9-14

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127, п/с 42

Тел.: +380 44 354-26-68; факс: +380 44 354-26-67; веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



KRKA

60 років

Лечение артериальной гипертензии в условиях хронического стресса

4-5 марта в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» прошла научно-практическая конференция «Стресс и сердечно-сосудистые заболевания: национальная стратегия в современных условиях Украины». В ходе конференции кардиологи, неврологи, психиатры, специалисты в области военной медицины обсуждали влияние стрессовых факторов на риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также пути уменьшения воздействия стрессовых факторов на организм человека и методы лечения уже развившихся заболеваний в условиях хронического стресса.

Оптимизации антигипертензивной терапии в условиях стресса был посвящен доклад **доктора медицинских наук Анны Дмитриевны Радченко (отдел симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).**

— В соответствии с концепцией трехфазной природы стресса, в первую фазу (фазу тревоги) признаки реакции тревоги, в том числе повышение артериального давления (АД), носят обратимый характер и не требуют специфических вмешательств. При более длительном воздействии стрессорных факторов, совместимом с адаптационными возможностями организма, наступает фаза сопротивления (или приспособления), когда наряду с функциональными формируются структурные изменения в организме, которые могут являться, например, начальными проявлениями гипертонической болезни. При наличии чрезвычайно сильных стрессорных факторов или очень длительном их воздействии развивается стадия истощения, в ходе которой вновь появляются признаки реакции тревоги, но уже необратимые, что может привести к гибели организма. Таким образом, уже на стадии приспособления следует предпринимать меры, направленные на модификацию стрессорных факторов или, если это невозможно, на повышение адаптационных возможностей организма и уменьшение выраженности патологических структурных изменений, возникших на фоне стресса.

В настоящее время отсутствует однозначный ответ на вопрос — приводит ли стресс к формированию стойкой артериальной гипертензии (АГ). Однако уже сегодня выделяют две формы АГ, связанные с воздействием стрессорных факторов — АГ «белого халата», не требующую, как правило, назначения терапии и имеющую благоприятный прогноз, и АГ «на рабочем месте». В пользу наличия последней свидетельствует повышение уровня АД у пациента во время пребывания на работе и его нормализация в остальное время. Больные с АГ «на рабочем месте» нуждаются в оценке сердечно-сосудистого риска, степень которого и определяет необходимость медикаментозного вмешательства. Антигипертензивная терапия назначается при высоком и очень высоком риске, наличие низкого риска предполагает немедикаментозное лечение и наблюдение в течение 3-6 мес.

И все же более распространенной ситуацией является обращение за медицинской помощью пациентов с уже развившейся стойкой АГ, подвергающихся постоянному воздействию стрессорных факторов, устранение которых по тем или иным причинам невозможно.

Главными задачами при ведении таких больных являются модификация факторов, повышающих активность симпатoadrenalовой системы (САС), обучение техникам управления стрессом, обеспечение постоянного приема антигипертензивных препаратов и проведение специфического лечения. Рассмотрим более подробно каждый из вышеуказанных пунктов.

К наиболее распространенным факторам, которые повышают активность САС, относятся: ожирение, курение, отсутствие физических нагрузок, высокое потребление соли, злоупотребление алкоголем.

Все эти факторы обуславливают более выраженные реакции организма на стресс и, следовательно, более тяжелые его последствия.

Обучение пациентов техникам управления стрессом (мышечное расслабление, дыхательные упражнения, йога, медитация) сегодня обретает все большее значение, тем более что результаты метаанализа 37 исследований с участием больных ишемической болезнью сердца, проходивших такое обучение наряду с выполнением физических тренировок, продемонстрировали эффективность данной стратегии в снижении риска развития смерти (на 34%) и инфарктов миокарда (на 29%).

Что касается проведения антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, протекающей на фоне хронического стресса, то препаратами выбора в таких ситуациях являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности — блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны.

Это обусловлено, во-первых, тесной взаимосвязью между активацией РАС и САС, которая особенно очевидна у больных с нарушениями почечной функции. Наличие у сартанов симпатолитического эффекта было подтверждено в эксперименте с повреждением почек. Использование лосартана в этом исследовании приводило не только к снижению АД, но и к уменьшению выраженности афферентных сигналов от поврежденной почки в гипоталамус, под действием которых активируется секреция катехоламинов и усиливается вазоконстрикторное воздействие гормонов.

Кроме того, сартаны обладают способностью снижать уровень гормона лептина, воздействие которого на соответствующие центры в гипоталамусе приводит к повышению активации САС и уровня АД у больных с ожирением. Учитывая, что ожирение — один из наиболее распространенных факторов риска в популяции пациентов с АГ, данный эффект сартанов представляет значительный интерес. В сравнительном исследовании с использованием одного из представителей группы сартанов — валсартана и антагониста кальция фелодипина было показано, что при сопоставимом снижении уровня АД достоверное уменьшение концентрации лептина в крови наблюдалось только в группе больных, принимавших валсартан. Кроме того, у этих пациентов отмечено снижение индекса инсулинорезистентности НОМА и сохранение постоянного уровня катехоламинов в отличие от больных, получавших фелодипин, у которых концентрация катехоламинов в крови в процессе лечения возрастала.

В пользу выбора сартанов для лечения АГ на фоне хронического стресса свидетельствует и тот факт, что именно при назначении препаратов этой группы наблюдается наиболее высокая приверженность пациентов с АГ к лечению, что подтверждено как в клинической практике, так и в ходе сравнительных исследований (С. Bourgauf, 2005).

Преимущество сартанов перед антигипертензивными препаратами, не обладающими блокирующим влиянием на РАС, обусловлено также их



А.Д. Радченко

способностью снижать центральное АД (ЦАД) вне зависимости от влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Это отличает сартаны, в частности, от β -блокаторов, у которых данный эффект тесно связан со снижением ЧСС. Так, в сравнительном исследовании с ателололом и валсартаном прослеживалась четкая зависимость уменьшения скорости распространения пульсовой волны — СРПВ (влияющей на степень аугментации ЦАД) от степени снижения ЧСС в группе ателолола, в то время как на фоне приема валсартана такой зависимости не наблюдали (P. Boutouyrie et al., 2014).

На сегодняшний день валсартан — препарат, обладающий обширной доказательной базой эффективности в лечении больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью) и являющийся одним из наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов в мире.

Во всех клинических исследованиях валсартан продемонстрировал высокую безопасность и прекрасную переносимость, а в сравнительных испытаниях доказаны его преимущества в этом отношении перед антигипертензивными препаратами других групп. Это подтверждает и наш клинический опыт — пациенты, которым назначают валсартан, редко прекращают длительную антигипертензивную терапию, тем более если с этой целью используется доступный европейский валсартан — препарат Вальсакор компании КРКА. Поскольку компания КРКА самостоятельно производит сырье для собственных препаратов, отличительной особенностью Вальсакора является гарантированный контроль качества на каждом этапе — от синтеза сырья до производства готовой таблетки.

Вальсакор зарегистрирован в 48 странах мира, более 650 тыс. пациентов в Европе ежедневно принимают данный препарат. Эффективность Вальсакора в лечении пациентов с АГ, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе доказана в ходе исследований, проводившихся компанией-производителем.

Таким образом, больные с АГ, протекающей на фоне хронического стресса, требуют комплексного подхода к лечению, предполагающего использование как немедикаментозных, так и медикаментозных методов терапии. Патогенетически обоснованным в таких ситуациях является назначение блокаторов РАС, а выбор в пользу сартанов поможет добиться сохранения высокой приверженности пациентов к лечению.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ХУМИРА® – достижение длительной ремиссии в лечении ревматоидного артрита^{1,4}

- Моноклональное антитело, содержащее только человеческие пептидные последовательности²:
– Низкая иммуногенность³
- Отсутствие рентгенологического прогрессирования у 51% пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом через 10 лет лечения ХУМИРОЙ (в комбинации с метотрексатом)⁴
- Сохранение эффективного контроля над заболеванием в течение 10 лет терапии ХУМИРОЙ⁴
- ХУМИРА продемонстрировала самый высокий уровень ответа на терапию и ремиссии заболевания, по сравнению с инфликсимабом и этанерцептом)⁵

1. Burmester et al. Arthritis Research & Therapy 2014, 16:R24.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Хуміра®

3. Hart M, et al. Journal of Immunological Methods, 2011;372(1-2):196-203

4. Keystone et al. The Journal of Rheumatology 2013; 40:9; doi:10.3899/jrheum.120964

5. Hetland ML, et al. Arthritis Rheum 2010 Jan; 62(1): 22-32

ХУМИРА®
адалimumаб

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О МЕДИЦИНСКОМ ПРЕПАРАТЕ ХУМИРА® (HUMIRA®)

Регистрационное удостоверение: № UA/13612/01/01 от 29.04.2014, действительно до 29.04.2019. **Состав:** 0,8 мл раствора содержат 40 мг адалimumаба. **Форма выпуска:** Раствор для инъекций. **Код АТС:** L04A B04. Адалimumаб. **Иммунологические и биологические свойства.** Хумира (адалimumаб) – это рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG1), которое содержит только человеческие пептидные последовательности. Адалimumаб нейтрализует биологические эффекты фактора некроза опухоли альфа (ФНО), блокируя его взаимодействие с рецепторами ФНО на поверхности клетки. ФНО – это естественный цитокин, принимающий участие в нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма. **Показания к применению.** Ревматоидный артрит (РА). В комбинации с метотрексатом: – для лечения РА средней и высокой степени активности у взрослых пациентов, когда адекватный ответ на терапию болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, включая метотрексат, не был получен; – для лечения активного прогрессирующего РА высокой степени активности у взрослых пациентов, которые ранее не получали терапию метотрексатом. Хумира может применяться в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата, или когда продолжение терапии метотрексатом непереносимо. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Псориаз. Псориаз (ПсА). Аксиальный спондилоартрит. Анкилозирующий спондилит (АС). Аксиальный спондилоартрит без рентгенографического подтверждения АС. Болезнь Крона (БК). Язвенный колит (ЯК). Бляшечный псориаз (БП). **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит. Рекомендуемая доза для взрослых пациентов составляет 40 мг 1 раз в 2 недели, подкожно. Во время терапии Хумирой необходимо продолжать использовать метотрексат, также можно продолжать терапию глюкокортикоидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками. Что касается использования прочих болезнью-модифицирующих противоревматических препаратов – см. полную инструкцию по медицинскому применению препарата, раздел «Особенности применения». У некоторых больных РА, которые не применяют метотрексат, может быть оправданным увеличение частоты введения препарата до 40 мг 1 раз в неделю, подкожно. Если необходимо прервать терапию (например, перед хирургическим вмешательством или в случае тяжелой инфекции), существуют данные, что после возвращения к терапии через 70 дней или больше клинический ответ и профиль безопасности подобны таковым, что были до перерыва. Введение Хумиры необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения технике подкожного введения. Полная информация о способе применения и дозах при прочих показаниях содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие.** Очень часто: инфекции дыхательных путей, лейкопения, анемия, повышение уровня липидов крови, головная боль, боль в животе, тошнота и рвота, повышение уровней печеночных ферментов, сыпь (включая эксфолиативную сыпь), скелетно-мышечная боль, реакции в месте введения. Часто: системные инфекции, кишечные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции уха, инфекции ротовой полости, инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей, грибковые инфекции, инфекции суставов, доброкачественные новообразования, рак кожи (за исключением меланомы), тромбоцитопения, лейкоцитоз, гиперчувствительность, аллергия, гипокалиемия, гиперурикемия, отклонения от нормы концентрации натрия в плазме крови, гипокальциемия, гипергликемия, гипосфатемия, дегидратация, изменения настроения, тревога, бессонница, парестезии, мигрень, сдавление нервных корешков, нарушение остроты зрения, конъюнктивит, блефарит, отек глаза, вертиго, тахикардия, артериальная гипертензия, приливы, гематома, кашель, астма, диспноэ, желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухой синдром (синдром Шегрена), зуд, крапивница, экхимозы (включая пурпуру), дерматит (включая экзему), онхокозия, повышенная потливость, мышечные спазмы (включая повышение уровня креатинфосфокиназы в плазме крови), гематурия, почечная недостаточность, боль в груди, отек, коагуляция и нарушение системы свертывания крови (включая увеличение АЧТВ), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двухцепочечной ДНК), повышение уровня ЛДГ в плазме крови, медленное заживление. Нечасто: оппортунистические инфекции, туберкулез, лимфома, меланома. Полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к адалimumабу или какому-либо другому компоненту препарата, туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции, средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA). **Особенности применения.** Информация об особенностях применения содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Взаимодействие.** Информация о взаимодействии с другими лекарственными препаратами содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Условия отпуска.** По рецепту.

Производитель: Выпуск серии: AbbVie Biotechnology GmbH, Germany. Адрес: Max-Planck-Ring 2, 65205, Wiesbaden, Germany. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Хумира® (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ: медицинских и фармацевтических работников.

Для демонстрации/распространения на встречах со специалистами, круглых столах, специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине:

ул. Жилианская 110, 8 этаж, 01032, г. Киев, Украина. Тел. +380 44 498 08 00 Факс +380 44 498 08 01 abbvie.com

Одобрено: март 2015

UAHUR140104

abbvie

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Нейроциркуляторная дистония.

Актуальные вопросы и ответы

Г.В. Дзяк, А.М. Василенко, В.А. Потабашний и др. 24-26

Експерты про ADVANCE-ON

Ю.Н. Сиренко 22

Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу: фокус на гіпоглікемічну терапію

Т.М. Соломенчук 46-47; 52

Ингибиторы протонной помпы в схеме лечения

пациентов высокого сердечно-сосудистого риска:

кому назначить и с какой целью? 60

КАРДИОЛОГІЯ

Лечение артериальной гипертензии

в условиях хронического стресса

А.Д. Радченко 5

Современная антитромбоцитарная терапия при острых и стабильных формах коронарного атеросклероза

А.Н. Пархоменко 12-14

В США ивабрадин одобрен FDA для лечения

сердечной недостаточности! 16

Сартаны в лечении артериальной гипертензии:

эффективный контроль артериального давления плюс безопасность

Ю.Н. Сиренко, В.А. Скибчик, А.Д. Радченко и др. 18-19

Стресс и сердечно-сосудистые заболевания

В.Н. Коваленко, О.С. Чабан, М.И. Лутай и др. 20-21

Роль снижения гиперсимпатикотонии

в лечении артериальной гипертензии

Е.А. Коваль, Е.И. Митченко 28-29

Аликсaban: новые возможности профилактики осложнений

у больных с фибрилляцией предсердий 31

Диагностика и лечение легочной гипертензии в Украине

Ю.Н. Сиренко 32

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца: новая проблема в кардиологии

Л.Ф. Коноплева 33-34

Инновационные комбинации для лечения АГ:

от теоретических знаний к клинической практике

В.И. Целуйко 36-37

Влияние снижения ЧСС с помощью ивабрадина

на функцию коллатералей у пациентов с хронической стабильной ИБС

А.Н. Пархоменко 38

Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб

В.О. Куць, О.Й. Жарінов, М.С. Сороківський 40-42

Нагрузочная доза триметазидина защищает миокард

от повреждения после чрескожного коронарного вмешательства 44

Шановні колеги!



ВГО «Проти гіпертензії» запрошує Вас взяти участь у щорічній науково-практичній конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні».

Конференція проходитиме 27-29 травня 2015 року у м. Львові

У ході конференції будуть розглядатися основні питання, що стосуються:

- епідеміології артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні;
- проблем профілактики основних ускладнень АГ;
- застосування раціональної комбінованої антигіпертензивної терапії з точки зору доказової медицини;
- новітніх методів лікування АГ;
- проблем ведення пацієнта з АГ та супутньою патологією.

Будемо раді зустрічі з Вами на конференції!

Оргкомітет ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України



ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес



Київ
10-11 вересня 2015

Чернівці
20 травня 2015



Дніпропетровськ
вересень 2015

Запоріжжя
вересень 2015



Вінниця
жовтень 2015



Рівне
жовтень 2015



Львів
листопад 2015



Одеса
листопад 2015



Харків
листопад 2015



Регіструйтеся на сайті **www.chil.com.ua**

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м.Київ, вул. С.Петлюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
e-mail: office@newvivo.com.ua
Тел./факс: (044) 287-07-20

Достижения биологической терапии в ревматологии

18-19 марта 2015 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Редкие и резистентные к фармакотерапии ревматические болезни». В числе прочих актуальных проблем современной ревматологии на конференции обсуждались вопросы эффективности и безопасности биологической терапии (БТ).

Президент Ассоциации ревматологов Украины, директор ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко посвятил доклад организации ревматологической помощи в Украине и ознакомил слушателей с целями и задачами международной инициативы Fit for Work («Будь трудоспособен»), в контексте которой изучали распространенность костно-мышечной патологии (КМП) и заболеваемость ею, а также рассчитывали связанные с этим социально-экономические потери.



Fit for Work — глобальная инициатива по стратегическому реформированию системы здравоохранения для усовершенствования организации медицинской помощи больным КМП. Под стратегическим реформированием понимают, во-первых, совершенствование лечебно-диагностического процесса, реабилитации и профилактики, а во-вторых, комплексную реорганизацию системы здравоохранения, предусматривающую, помимо прочего, изменения в кадровой политике. Концентрация внимания на КМП объясняется ее исключительно высокой медико-социальной значимостью. Так, эти заболевания занимают второе место среди причин нетрудоспособности, обуславливая 60% всех случаев тяжелой и стойкой инвалидизации. В Украине КМП как причина первичной инвалидизации у взрослых пациентов находится на третьем месте после болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований. Показательные результаты опроса, который был проведен среди украинских ревматологов в 2014 г. Оказалось, что у многих пациентов с ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) диагноз заболевания устанавливается несвоевременно. Инвалидность имеет каждый пятый больной, а в посторонней помощи нуждаются 22% пациентов. Затраты, связанные с КМП, обусловлены потреблением услуг системы здравоохранения, а также потерей трудоспособности. Только в 2014 г. прямые расходы из бюджета Украины на оказание медицинской помощи пациентам с РА и АС составили приблизительно 604 млн грн, т.е. около 1,2% общих расходов на здравоохранение. Кроме того, страна недополучила по меньшей мере 203 млн грн вследствие косвенных потерь, вызванных этими заболеваниями. Таким образом, важнейшими задачами отечественной медицины являются ранняя диагностика и назначение современной высокоэффективной терапии. Это позволит снизить частоту наступления временной нетрудоспособности и инвалидизации пациентов. Имплементация принципов инициативы Fit for Work будет способствовать уменьшению расходов на здравоохранение и повышению количества трудоспособных людей, что, в свою очередь, окажет существенное влияние на макроэкономику Украины.

В следующем докладе профессор В.Н. Коваленко рассказал о роли международных регистров как инструмента для изучения эффектов БТ в лечении ревматических заболеваний. Выделяют регистры, содержащие данные о популяции пациентов с РА и различных методах их лечения (например, CORRONA, METEOR), а также регистры, касающиеся применения только БТ, преимущественно ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), у пациентов с РА (например, SUTURE, RATIO, BIOBADASER, NOR-DMARD, BiKER, JuMBO). Принципиальной особенностью регистров является их способность объективно отражать ситуацию в реальной клинической практике. Во-первых, базы данных регистров аккумулируют информацию, накапливающуюся на протяжении всего, обычно многолетнего, периода применения того или иного биопрепарата. Напротив, рандомизированные клинические испытания (РКИ) длятся гораздо меньше: как правило, несколько месяцев, редко — 2-3 года. Во-вторых, регистры фиксируют сведения обо всех больных, относящихся к той или иной популяции, тогда как в РКИ входят лишь пациенты, отвечающие определенным, достаточно жестким, критериям включения. Следовательно, главным преимуществом регистров перед РКИ является возможность более точной оценки как эффективности, так

и безопасности биопрепарата. Однако создание полноценных баз данных требует широкого участия в этом процессе организаторов здравоохранения, практических врачей и самих пациентов, как это происходит в развитых странах, где давно пришло осознание важности проведения регистров. В Украине с октября 2014 г. открыт регистр детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получающих БТ. По состоянию на февраль 2015 г. данный регистр содержит информацию о 162 пациентах.

Вице-президент Ассоциации ревматологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Неонила Михайловна Шуба в докладе «АС: новые аспекты патогенеза и подходы к лечению» осветила роль ингибиторов ФНО.



В последние десятилетия из общей структуры ревматических заболеваний суставов была выделена группа болезней, названных авторами «серонегативные спондилоартриты» — СпА (Moll et al., 1974), известные в последние годы как серонегативные спондилоартропатии (M. Dougados et al., 1991; M. Dougados et al., 1998; M.A.Khan, 1998). Серонегативные СпА представляют собой гетерогенную группу заболеваний, объединенных общими чертами и, прежде всего, ассоциацией с В27 лейкоцитарным антигеном.

Исследования по изучению патогенеза СпА дополнили наши знания в области патогенеза заболеваний опорно-двигательного аппарата в целом. Полученные в них данные заново открывают важность механических факторов в развитии заболеваний опорно-двигательного аппарата, демонстрируя их сильную связь с возникновением воспаления и показывая, что эта связь требует тщательного изучения для более полного понимания патогенеза СпА.

Так, в работе Jacques и соавт. (2014) указывается на то, что в патогенезе болезни прежде всего возникает влияние на орган механотрансдукции (энтезы) от мышцы к кости, поэтому физическую силу нельзя не рассматривать как компонент механизма развития заболевания. Это исследование формально доказало концепцию, что механическое напряжение приводит в одинаковой степени как к воспалительному процессу в энтезе, так и к формированию новой костной ткани. D.C. McGonagle и соавт. (2014) показали, что в патогенезе СпА важное значение имеет ответ на механический стресс энтезов с немедленным вовлечением всех биологических факторов.

В настоящее время рабочей группой врачей-экспертов с участием представителей организации пациентов и учетом результатов систематического обзора литературы разработаны 5 общих принципов и 11 рекомендаций по лечению СпА. Рекомендации разработаны с использованием принципов лечебного подхода «Тreat to target» (T2T), т.е. лечения до достижения цели. На сегодня доказано, что лечение до достижения цели посредством оценки активности заболевания и соответствующей коррекции терапии способствует оптимизации краткосрочных и/или долгосрочных результатов. Рабочая группа определила цель лечения СпА как ремиссию или, в качестве альтернативы, низкую активность заболевания.

Конкретные цели терапии и частота мониторинга устанавливаются на основании совместного решения пациента и врача. Доказательства преимуществ подхода T2T над традиционным ведением пациентов при СпА (псориатический артрит) были впервые получены в исследовании TICORA.

Стратегия T2T предполагает использование специальных индексов, с помощью которых оценивают эффективность лечения заболевания. Одним из индексов, используемых при лечении АС, является индекс ASDAS, для вычисления которого осуществляется оценка следующих параметров: боль в спине, общая оценка активности заболевания пациентом, боль/припухлость в периферических суставах, длительность утренней скованности, уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови или скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Ведение пациентов с аксиальной формой СпА на современном этапе включает как немедикаментозные (физиотерапия, физические упражнения), так и медикаментозные

(назначение нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП, глюкокортикоидов — ГК, блокаторов ФНО) методы терапии. При необходимости применяется хирургическое лечение.

Физические упражнения в сочетании с противовоспалительной лекарственной терапией являются краеугольным камнем в современном лечении пациентов с СпА (J. Braun et al., 2010). Регулярность физических упражнений и непрерывность приема НПВП являются важными условиями успешного лечения АС. На сегодня получены данные, свидетельствующие о том, что длительный непрерывный прием НПВП связан с замедлением рентгенологического прогрессирования в позвоночнике в течение 2 лет при АС.

Что касается терапии ГК у пациентов с серонегативными СпА, то она имеет ряд особенностей. В частности, отмечается более высокая эффективность локальной терапии ГК по сравнению с системной терапией, а также низкая частота развития rebound-синдрома при быстрой отмене низких и средних доз преднизолона и медикаментозного синдрома Кушинга (или незначительность его проявлений в случае развития). Характерна низкая частота развития остеопороза при применении ГК при СпА (единичные случаи).

Показаниями к системному применению ГК при АС являются:

- яркий периферический артрит с выраженной функциональной недостаточностью суставов;
- упорный коксит;
- наличие системных проявлений (аортит и др.);
- максимальная активность воспалительного процесса длительностью ≥ 3 мес, резистентная к другим видам терапии.

Причинами низкой эффективности ГК при серонегативном СпА могут являться: незначительная выраженность воспалительного компонента в тканях опорно-двигательного аппарата; относительно небольшое участие гуморальных иммунных нарушений в развитии и прогрессировании заболевания; возможно нарушение взаимодействия ГК с ГК-рецепторами.

После получения положительных результатов при использовании в лечении СпА блокаторов ФНО данный вид терапии приобретает все большее значение. В настоящее время показано, что эффективность блокаторов ФНО превосходит таковую тоцилизумаба при лечении АС и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), что указывает на возможное дифференцированное применение препаратов этой группы (при АС и ВЗК) и ингибиторов интерлейкина-6 (при РА).

Показаниями к назначению анти-ФНО терапии при АС являются: 1) достоверный диагноз АС или аксиального СпА (модифицированные Нью-Йоркские критерии, критерии ASAS); 2) высокая активность процесса (количество баллов по шкале BASDAI ≥ 4); 3) неэффективность как минимум двух НПВП, применяемых на протяжении 4 недель в максимальной дозе, в устранении аксиальных проявлений/неэффективность НПВП (преимущественно сульфасалазина) в устранении периферических проявлений; 4) положительное мнение эксперта, основанное на следующих параметрах: повышение уровня СРБ/СОЭ; наличие воспаления по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ); наличие признаков рентгенологического прогрессирования заболевания; результаты объективного обследования. Продолжение анти-ФНО-терапии у пациентов с АС является целесообразным при положительном мнении эксперта и улучшении в первые 6-12 недель терапии оценки по шкале BASDAI — в относительном (на $\geq 50\%$) или абсолютном (на ≥ 2 балла) выражении.

Важным свойством ингибиторов ФНО является их способность замедлять рентгенологическое прогрессирование АС. Согласно современной гипотезе такой эффект анти-ФНО препаратов, как замедление неоостеогенеза у отдельного взятого пациента с АС, определяется соотношением «острых» и «зрелых» повреждений, которые обнаруживаются с помощью МРТ.

У пациентов с превалированием «острого» (тип А) повреждения применение блокаторов ФНО приводит к исчезновению воспаления без неоостеогенеза. Напротив, если преобладает «зрелое» (тип В) повреждение, ингибиторы ФНО, подавляя воспаление, остеогенез не предотвращают. Так, в исследовании Maksymowych и соавт. (2013) 2-летняя терапия адалимумабом, назначаемая пациентам с преимущественно «острыми» повреждениями, вызвала появление новых синдесмофитов приблизительно лишь в 3% случаев. С другой стороны, когда адалимумаб вводили больным с преобладанием «зрелых»

повреждений, новые синдесмофиты регистрировали примерно у 16% обследованных ($p < 0,001$).

Согласно результатам исследования у больных, получавших ингибиторы ФНО на протяжении 8 лет (DIKAS когорты), темпы рентгенологического прогрессирования АС (его оценивали по показателю mSASSS) были гораздо ниже, чем у пациентов контрольной группы (Herne когорты), которые принимали только НПВП ($p = 0,047$). Интересно, что если в контрольной группе среднее количество синдесмофитов достоверно возросло с 3,7 до 6,4 ($p = 0,023$), то на фоне введения ингибиторов ФНО этот показатель не изменился (3,6 исходно; 4,6 через 8 лет; $p = 0,38$). Также необходимо подчеркнуть исключительную важность раннего назначения анти-ФНО терапии. Действительно, если пациент начал принимать данные средства через >10 лет от появления симптомов АС, то высокий темп рентгенологического прогрессирования у него наблюдается в 2,4 раза чаще, чем у больного, который получал ингибиторы ФНО на более ранних этапах болезни. В РКИ ATLAS изучали влияние адалимумаба на воспалительную активность АС. При этом больных случайным образом распределяли на группы терапии адалимумабом ($n = 208$) и плацебо ($n = 107$). Спустя 24 нед от начала терапии сопоставляли динамику уровня СРБ. Если в контрольной группе концентрация СРБ не изменилась ($-0,1$ мг/дл; $p > 0,05$), то в группе адалимумаба она уменьшилась на 1,3 мг/дл ($p < 0,001$). В том же РКИ было показано, что по сравнению с плацебо данный препарат к 12-24-й неделе гораздо чаще вызывает частичную ремиссию (по критериям ASAS). Так, к 12-й неделе удельный вес пациентов, достигших частичной ремиссии, составил 3,7% в контрольной группе и 20,7% — в группе терапии адалимумабом ($p < 0,001$). Далее при наличии клинического ответа лечение продолжали, и к 24-й неделе данные показатели были 5,6 и 22,1% соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в РКИ ATLAS установлено, что ранняя ремиссия, наступившая через 12 нед от начала терапии адалимумабом, является предиктором стойкой ремиссии, достигаемой на протяжении 5 лет лечения этим препаратом. В частности, если констатировали раннюю ремиссию (ASAS PR или ASDAS ID), то вероятность стойкой ремиссии спустя как 1 год, так и 5 лет лечения ингибитором ФНО возрастала в >10 раз. Также РКИ ATLAS показало, что у пациентов с АС ($n = 181$) адалимумаб улучшает качество жизни и функциональное состояние, которые изучали с помощью вопросника SF-36: до начала лечения качество жизни этих больных оценивалось в 32,5 балла, а через 4 года этот показатель статистически достоверно ($p < 0,05$) возрастал до 44,2 балла.

Таким образом, при АС раннее и длительное назначение ингибиторов ФНО тормозит рентгенологическое прогрессирование заболевания. Ранняя ремиссия, индуцированная адалимумабом, свидетельствует об очень высокой вероятности достижения устойчивой ремиссии, как через 1 год, так и через 5 лет лечения.

Ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Павлович Борткевич выступил с докладом «Экстраполяция показаний для биосимиляров». Синтез биосимиляра, как и референтного препарата, осуществляя путем следования крайне сложному технологическому процессу. Вследствие этого биосимиляр хотя и подобен референтному препарату, однако имеет и существенные отличия. В частности, синтезируя оригинальный препарат и биосимиляр, используют разные векторы и/или рекомбинантные системы



экспрессии, различные технологии образования белка, а также неэквивалентные процессы очистки полученных молекул. Кроме того, признание биоподобия биосимиляра не всегда опирается на достаточное количество данных о сопоставимости качества, эффективности и безопасности с аналогичными характеристиками референтного препарата. Наконец, результаты изучения биосимиляра и референтного препарата могут сопровождаться различными формулировками выводов исследований. Из-за существующих различий в доказательной базе возникает проблема с экстраполяцией показаний референтного продукта на биоподобный. Экстраполяция как инструмент используется для снижения потребности в генерации дополнительных данных, которые необходимы для формулировки заключения по целевой популяции, заболеванию или продукту. Процедура экстраполяции проходит в несколько этапов. Допустим, существует референтный препарат, утвержденный для того или иного показания. На первом этапе изучают сравнительные данные по контролю производства, качеству, безопасности, эффективности биосимиляра, применительно к одному единственному показанию или к специфической группе пациентов (показание А). На втором этапе биосимиляр утверждают для показания А. На третьем — рассматривают возможность экстраполяции на прочие заболевания и группы пациентов (показания В, С, D и пр.). Принципы экстраполяции

для моноклональных антител изложены в рекомендациях Европейского агентства по контролю за лекарственными средствами (EMA): «1) для того чтобы выявить отличия между препаратами, следует использовать наиболее чувствительные популяции и конечные точки в клинических исследованиях; 2) экстраполяция показаний возможна на основании общего доказательства сопоставимости, полученного в исследованиях с адекватным обоснованием; 3) если для разных показаний задействованы разные механизмы действия или возникают какие-либо сомнения, тогда заявитель должен предоставить соответствующие данные для того, чтобы поддержать экстраполяцию на все заявленные показания; 4) экстраполяция данных о безопасности, в том числе иммуногенности, нуждается во внимательном рассмотрении и может потребовать проведения более углубленных исследований».

Основные требования, которые предъявляют к биосимилярам, включают следующее: 1) наличие биологической активности — для этого подтверждают качество и структурную целостность молекулы препарата; 2) идентификация всех особенностей — как подобных, так и отличных от особенностей референтного препарата (отличия считаются приемлемыми лишь в том случае, если они не оказывают влияния на клинические характеристики биосимиляра); 3) проведение *in vitro* и *in vivo* исследований по фармакокинетике, фармакодинамике и токсичности; 4) исследование иммуногенности у людей. При проведении экстраполяции EMA рекомендует придерживаться следующих принципов: научной и клинической обоснованности; достаточности/полноты данных; подтверждения клинического профиля безопасности; исключения нежелательной иммуногенности.

Большой интерес вызвал доклад **заведующего ревматологическим отделением Запорожской областной клинической больницы, доктора медицинских наук Дмитрия Геннадьевича Рекалова** «Лечение ревматоидного артрита в клинической



практике: данные 5-летнего исследования ReAct-ReAlise». Целью данного исследования была оценка отдаленной эффективности и безопасности адалимумаба, используемого как средство для терапии РА в реальной практике. В исследовании ReAct приняли участие 6610 человек, 3435 из них продолжили участие в исследовании ReAlise. Информацию относительно эффективности и безопасности адалимумаба изучали начиная с момента первого введения препарата в исследовании ReAct и заканчивая последним наблюдением в исследовании ReAlise (G. Burmester et al., 2007, 2014).

В открытое исследование ReAct включали пациентов с РА, которые отвечали следующим критериям: 1) активность процесса, соответствующая DAS28(COЭ) $\geq 3,2$; 2) длительность течения болезни ≥ 3 мес; 3) отсутствие адекватного ответа на ≥ 1 болезнь-модифицирующий антиревматический препарат (БМАРП). Всем больным 1 раз в 2 нед вводили 40 мг адалимумаба. Часть пациентов получала данное средство в виде монотерапии, часть — на фоне приема БМАРП. Через 12 нед от начала наблюдения оценивали эффективность и безопасность адалимумаба. После завершения исследования ReAct желающие могли принять участие в открытом наблюдательном исследовании ReAlise. Условиями включения были: 1) участие в исследовании ReAct на протяжении ≥ 3 мес; 2) период, прошедший с момента окончания исследования ReAct, < 12 мес. Адалимумаб вводили согласно схеме, которую выбирал сам врач, и по показаниям, одобренным в каждой конкретной стране. В первый год эффективность и безопасность препарата оценивали 1 раз в 3 мес, в последующем такую оценку осуществляли 1 раз в 6 мес. Терапию адалимумабом ($\pm$ БМАРП) оценивали по критериям клинической эффективности, функционального статуса пациента и профиля безопасности. Клиническую эффективность констатировали, учитывая: 1) ответ по ACR 20, 50 и 70; 2) умеренный и хороший ответ по EULAR; 3) низкую активность и ремиссию по EULAR/ACR — соответственно SDAI ≤ 11 и $\leq 3,3$. Функциональное состояние изучали с помощью суммарного количества баллов по HAQ-DI и доли пациентов, у которых отсутствовали функциональные расстройства (HAQ-DI $\leq 0,5$). Критериями безопасности служили: 1) нежелательные явления; 2) стандартизированные показатели смертности (SMR); 3) стандартизированная частота заболеваемости (SIR) злокачественными новообразованиями. Результаты, полученные в исследованиях ReAct и ReAlise, анализировали совместно. Данные, касающиеся эффективности и безопасности терапии, изучали у тех пациентов, которые получили хотя бы 1 инъекцию адалимумаба (популяция ITT-анализа). Для расчета SMR использовали данные ВОЗ по каждой конкретной стране с поправкой на возраст и пол обследуемых. Расчет SIR для злокачественных заболеваний осуществляли, опираясь на базу данных NCI SEER. Проводили такие межгрупповые сопоставления: 1) монотерапия адалимумабом (без БМАРП) vs комбинированная терапия (адалимумаб +

≥ 1 БМАРП); 2) прием глюкокортикоидов — да vs нет; 3) использование прочих ингибиторов ФНО (инфликсимаба или этанерцепта) в анамнезе — да vs нет. Из общего количества пациентов, включенных в исследование ReAct, в исследование ReAlise вошли 52% участников, а к моменту окончания наблюдения осталось 27,3% ($n = 1805$).

Исходные клинико-демографические характеристики обследованных больных (ReAct/ReAlise): возраст (годы) — $53,7 \pm 13,0/54,5 \pm 12,5$; доля женщин — $80,7/79,3\%$; длительность течения РА (годы) — $10,8 \pm 8,6/12,0 \pm 8,6$; доля серопозитивных пациентов — $72,8/74,2\%$; доля больных, принимавших БМАРП, — $73,8/76,7\%$; активность процесса по DAS28(COЭ) — $1,1/1,3$; баллы по HAQ-DI — $0,68/0,74$; уровень СРБ (мг/л) — $30,8/15,7$.

Распределение больных в зависимости от приема сопутствующих БМАРП было следующим (на момент первого визита в рамках исследования ReAlise): монотерапия адалимумабом — 26%, прием 1 БМАРП — 62%, прием >1 БМАРП — 12%. В качестве средств комбинированной терапии назначали метотрексат (58%), лефлуномид (13%), антималярийные препараты (8%), сульфасалазин (6%). После БМАРП второй по частоте применения группой средств оказались глюкокортикоиды. Среднее количество дней, в течение которых пациенты получали адалимумаб, составило 1016 ± 895 , медиана — 546 (мин. 14, макс. 2681), экспозиция приема оказалась равной 18 272 пациенто-годам. На фоне приема адалимумаба общее число серьезных нежелательных явлений было равно 2529 (13,8 на 100 пациенто-лет), а случаев серьезных инфекций — 518 (2,8 на 100 пациенто-лет). В целом частота серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций при лечении адалимумабом была сопоставима с опубликованными данными по другим средствам БТ. Например, частота серьезных инфекций (на 100 пациенто-лет) на фоне введения этанерцепта составила 3,8 (длительность терапии 3,9 года), а тоцилизумаба — 5,7 (длительность терапии 5 лет). В исследовании не удалось зарегистрировать повышения общего риска развития злокачественных новообразований у больных, получавших адалимумаб: SIR 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,53-0,76). В то же время двукратное увеличение риска возникновения лимфомы, отмеченное в исследовании, соответствует повышению, характерному для естественного течения РА. Важно отметить, что наблюдаемый в исследовании уровень смертности у больных, получавших адалимумаб, оказался меньше ожидаемого, который рассчитывали исходя из данных для общей популяции (лица без РА): SMR 0,71 (95% ДИ 0,57-0,87). Анализ безопасности изучаемого препарата по подгруппам выявил следующее: серьезные нежелательные явления — монотерапия адалимумабом vs комбинированная терапия 17,4 vs 12,8 на 100 пациенто-лет; прием глюкокортикоидов 14,9 (да) vs 11,5 (нет) на 100 пациенто-лет; серьезные инфекции — введение ингибиторов ФНО в анамнезе 4,2 (да) vs 2,7 (нет) на 100 пациенто-лет. В остальных подгруппах частота серьезных инфекций была сопоставима. Эффективность адалимумаба оценивали через 6 мес, 1 и 3 года, 5 лет, а также на момент последнего наблюдения. Если спустя 6 мес доля больных, достигших критериев ACR 20, 50 и 70, составила 73, 49 и 26%, то на момент последнего наблюдения — 66, 45 и 28% соответственно. Удельный вес пациентов, которые достигали критериев EULAR «умеренный + хороший ответ» и «хороший ответ», через 6 мес составил 86 и 40%, а на момент последнего наблюдения — 80 и 40% соответственно. Следовательно, если судить по частоте достижения низкой активности заболевания и ремиссии (EULAR/ACR), клиническую эффективность адалимумаба нужно охарактеризовать как длительно (>5 лет) устойчивую. На момент последнего визита 50% больных имели низкую активность РА, а 21% — ремиссию заболевания. Благодаря применению адалимумаба клинически значимое улучшение функционального статуса отмечалось у 2/3 пациентов, а его нормализация на момент последнего визита — у 1/3 больных.

Таким образом, анализ результатов исследований ReAct и ReAlise позволяет прийти к следующим выводам:

1. Исследования ReAct и ReAlise являются одними из наиболее масштабных примеров изучения отдельно взятого ингибитора ФНО в условиях реальной клинической практики.
2. Частота и структура нежелательных явлений (на примерно 20 тыс. пациенто-лет) соответствуют данным о профиле безопасности адалимумаба, полученным в ряде РКИ.
3. Общая частота серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций, которые ассоциируются с введением адалимумаба, сопоставима с аналогичными данными по другим средствам БТ, применяемым для лечения РА.
4. Адалимумаб не повышает риска развития злокачественных новообразований, а рост риска лимфом может быть объяснен естественным течением РА.
5. Уровень смертности пациентов, принимавших участие в данных исследованиях, оказался ниже, чем в используемой для сравнения общей популяции (лица без РА).
6. Клиническая эффективность адалимумаба характеризуется устойчивостью, поскольку сохраняется на протяжении более 5 лет.

Подготовил Глеб Данин

3.

Коплавікс®

таблетки, вкриті оболонкою, клопідогрель 75 мг / ацетилсаліцилова кислота 75 мг

ОПТИМАЛЬНІ ДОЗИ¹

Встановлений профіль безпеки⁴

СУЧАСНА ФОРМА ВИПУСКУ²

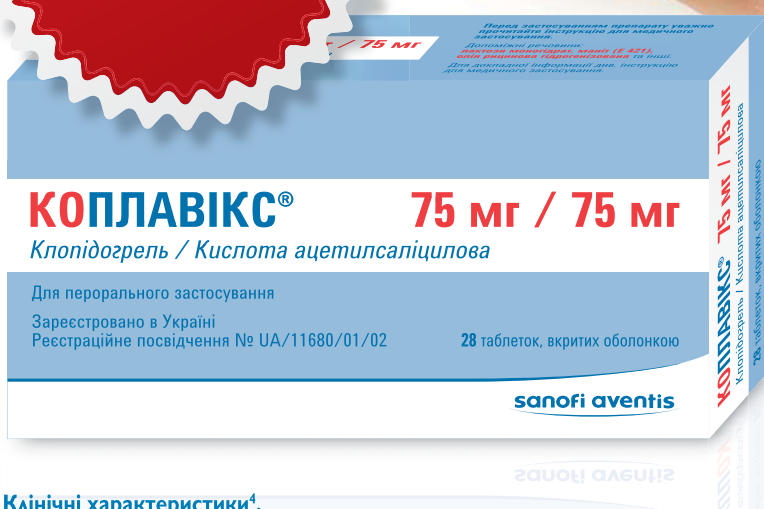
Фіксована комбінація

ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ³

Зменшення кількості таблеток

Одна таблетка
дин раз на добу
дин рік

-25%*



А тепер й більш доступне лікування для пацієнтів!*

Клінічні характеристики⁴.

Показання. Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у випадку: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час черезшкірного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини. Тяжка печінкова недостатність. Гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив. Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Тяжка ниркова недостатність. III триместр вагітності.

Побічні реакції. Часті: гематоми, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія, поява синців, кровотеча в місці проколювання та ін.

* В рамках Медично-соціальної програми «ДОПОМОГА СЕРЦЮ» пацієнти, що перенесли гострий коронарний синдром, мають можливість з метою підвищення прихильності до лікування отримувати протягом 12 місяців інформацію щодо ризиків виникнення та засобів профілактики серцевих нападів і важливості дотримання рекомендованого лікарем курсу лікування, а також наростаючу знижку на препарат Коплавікс® від 15% до 25% на упаковку з урахуванням ПДВ від роздрібної ціни в аптеках-учасниках програми. Організатор програми: ТОВ «Медікард». З деталями програми можна ознайомитися за телефоном 0 800 210 900. Дзінки у межах України безкоштовні. Пропозиція діє з 01.01.2015 по 31.12.2015 на території України. ¹ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054. ² Yusuf S. et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. Eur Heart J. 2014; 35 (6): 353–364. ³ Pierre Deharo, Jacques Quilici et al. Fixed-dose aspirin–clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology 172 (2014) e1–e2. ⁴ Інформація подана скорочено. Для отримання повної інформації про побічні реакції та особливості використання обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Коплавікс®. Р.П. в Україні № UA/11680/01/02. Наказ МОЗ України № 571 від 06.09.2011.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

UA.CLO.14.12.10

SANOFI

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Новини конгресу Американської колегії кардіологів 53

Застосування препарату Хартил АМ у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою патологією
Г.С. Ісаєва, Л.А. Резник 54-55

Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням
М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко, І.В. Сороківська 56-58

Тактические алгоритмы Ассоциации неотложной кардиологической помощи под редакцией Н. Bueno и Р. Vranckx
M. Lettino, F. Schiele; C. Muller 27; 59

Острый коронарный синдром: нарушения иммунных процессов, метаболизм липидов, белков и предикторы воспаления
О.И. Шушляпин, А.Н. Шелест, Е.Ю. Борзова и др. 62-63

РЕВМАТОЛОГІЯ

Достижения биологической терапии в ревматологии
В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич и др. 8-9

Сучасні проблеми лікування ревматичних хвороб
В.Н. Коваленко, А.С. Свінціцький, О.П. Борткевич 64-65

Блокаторы ФНО в лечении ревматических заболеваний
О.Б. Яременко, Е.А. Гармиш 66

Фармакорезистентність ревматоїдного артриту: предиктори і стратегії подолання
Л.В. Хіміон 67

Лечение спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, до достижения цели: рекомендации международной рабочей группы
Е.А. Гармиш 68-70

Подагра: лечение до достижения цели
Н.А. Станиславчук, С.И. Смиян 72-73

Ювенильный ревматоидный артрит: диагностика и биологическая терапия
Л.И. Омельченко, Т.В. Марушко, Я.Е. Бойко 74-75

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы
А.И. Дядык, А.Э. Багрий, С.Р. Зборовский 76-77

Комбинация хондроитинсульфата и глюкозамина в лечении остеоартрита коленного сустава, сопровождающегося болью: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению с цеlexоксиком
М.К. Хокберг, Ж. Мартель-Пеллетье, Ж. Монфор и др. 78-79

Проблеми безпеки та ефективності сучасних протиподагричних препаратів
І.Ю. Головач 82-83

Хондропротектори: умови ефективного застосування та його підтвердження за даними артроскопії колінного суглоба
О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко 84-85

Этанерцепт в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний 86



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

XVI НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Інформаційне повідомлення № 1

23–25 вересня 2015 р., м. Київ



Конгрес буде проходити в НСК «Олімпійський» (вул. Велика Васильківська, 55 – метро Олімпійська, Палац спорту)

Конгрес проводиться згідно з реєстраційним посвідченням № 394 УкрІНТІ від 01.07.2014 р. щодо заходів, затверджених на 2015 р. МОЗ та НАМН України

Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- ❖ стрес та серцево-судинні хвороби
- ❖ гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- ❖ атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- ❖ артеріальна гіпертензія
- ❖ інтервенційна кардіологія
- ❖ легенева гіпертензія
- ❖ кардіохірургія
- ❖ хвороби міокарда, ендокарда та перикарда
- ❖ аритмологія та електрофізіологія
- ❖ функціональна діагностика та ехокардіографія
- ❖ гостра та хронічна серцева недостатність
- ❖ метаболічний синдром
- ❖ дитяча кардіологія
- ❖ профілактична кардіологія
- ❖ експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- ❖ медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

Усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Адреса оргкомітету: 03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ»
Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України

Тел. для довідок: 249-70-03
Факс: 249-70-03, 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net
Сайт: www.strazhesko.org.ua

Современная антитромбоцитарная терапия при острых и стабильных формах коронарного атеросклероза

Комбинированная антитромбоцитарная терапия – важнейшее направление в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST (ОКСпST и ОКСбпST) независимо от стратегии лечения, а также стабильных больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергаемых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Это направление постоянно развивается, ставя перед врачами новые задачи и открывая более широкие возможности для улучшения прогноза пациентов, относящихся к категории высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Современным стандартам антиагрегантной терапии при различных формах ИБС и новым тенденциям в этой области была посвящена беседа с членом-корреспондентом НАМН Украины, руководителем отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Александром Николаевичем Пархоменко.

В ходе международных и украинских медицинских форумов, а также в специализированных изданиях сегодня часто обсуждаются вопросы антитромбоцитарной терапии у пациентов с различными формами коронарного атеросклероза. Чем обусловлена актуальность данной проблемы?

– Актуальность проблем, связанных с антитромбоцитарной терапией, обусловлена, прежде всего, большим количеством больных, которые нуждаются в данном виде лечения, с одной стороны, и «недолеченностью» многих пациентов, перенесших ОКС и/или стентирование коронарных артерий, что приводит к развитию у них повторных тромботических событий и смерти, – с другой.

В Украине в течение года регистрируется около 50 тыс. случаев острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Если ориентироваться на данные международных регистров, то общее количество случаев развития ОКС (с учетом всех форм) должно составлять около 200 тыс. в год. При этом большую долю в структуре всех случаев ОКС должен составлять ОКСбпST.

200 тыс. больных с ОКС – огромная цифра, и к ней следует прибавить пациентов со стабильной ИБС очень высокого риска (с сопутствующими заболеваниями, с имплантированными стентами), которые также нуждаются в длительном приеме антиагрегантов. Между тем большинство из этих больных не получают адекватного лечения – среди врачей до сих пор бытует мнение, что ОКСбпST сопряжен с меньшим риском осложнений по сравнению с ОКСпST, а установка стентов стабильным пациентам с ИБС решает все проблемы и означает отсутствие необходимости интенсивного медикаментозного лечения. Это ошибочная точка зрения, которая сформирована ввиду непонимания патогенетических механизмов развития ОКС.

Развитие ОКС является следствием разрушения атеросклеротической бляшки и повреждения эндотелия сосуда, что влечет за собой образование пристеночного тромба вследствие активации и повышенной агрегации тромбоцитов в месте повреждения. Этому предшествует многолетний процесс развития и прогрессирования системного атеросклероза с нарушением функции эндотелия сосудов на фоне хронического воспаления; формированием атеросклеротических бляшек, которые могут локализоваться в различных сосудистых бассейнах. Использование самого современного лечения на ранних этапах развития ОКС с включением тромболитиков, антитромботических препаратов, статинов и даже стентирование инфаркт-зависимой артерии не означают, что процесс прогрессирования атеросклероза приостановлен. Высокий тромбогенный потенциал свертывающей системы крови сохраняется на протяжении долгого времени после развития любой формы ОКС, и этим объясняется высокая частота рецидивов заболевания и тромбозов стентов у пациентов, не получающих антиагреганты или преждевременно прекращающих их прием. После повторного разрушения бляшки (возможно, уже в другом сосуде) больные часто умирают до прибытия бригады скорой медицинской помощи. Многих из них можно было бы спасти, назначив адекватную антитромбоцитарную терапию, в том числе пациентам с ОКСбпST и стабильных больных ИБС, перенесших стентирование. Известно, что у больных ИМбпST уровень смертности в первые 6 мес после выписки из стационара более высокий по сравнению с пациентами с ИМпST. Это подтверждает наличие высокого кардиоваскулярного риска у этих больных и необходимость проведения у них такой же длительной и интенсивной терапии, как и при ОКСпST.

Следует уточнить, что во всех перечисленных случаях (при ОКСбпST, ОКСпST с медикаментозной и инвазивной стратегией лечения, а также при стентировании коронарных артерий у стабильных больных ИБС) мы говорим о необходимости назначения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) – комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂ (рецепторов тромбоцитов, назначение которых сегодня является стандартным

подходом к профилактике повторных ишемических событий у таких больных).

Чем обусловлена необходимость назначения ДАТ у пациентов после ОКС и/или стентирования коронарных артерий, и какие преимущества связаны с использованием данной стратегии?

– Поскольку эти больные имеют высокий риск повторного тромбообразования, необходимо воздействовать на все механизмы агрегации тромбоцитов. Механизм антитромботического действия АСК заключается в необратимом ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к уменьшению синтеза индукторов агрегации тромбоцитов (простагландинов G₂, H₂ и тромбоксана A₂) из арахидоновой кислоты. Однако агрегация тромбоцитов индуцируется также другими факторами, и наиболее важным из них является аденозинфосфат (АДФ), обуславливающий секрецию адгезивных белков (фибриногена, Р-селектина и других). Реализация эффектов АДФ происходит через P2Y₁₂ – рецепторы, локализующиеся на поверхности тромбоцитов, и их блокада наряду с ингибированием ЦОГ существенно усиливает антиагрегантный эффект.

Усиление антиагрегантного эффекта путем использования ДАТ трансформируется в улучшение исходов и прогноза у пациентов с ОКС, что было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях. В большинстве случаев термин «двойная антитромбоцитарная терапия» означает применение комбинации АСК и клопидогреля, лидирующей сегодня по частоте назначений при различных формах ОКС.

В больших клинических рандомизированных исследованиях были доказаны преимущества сочетанного применения АСК и клопидогреля перед монотерапией АСК у больных с ОКСбпST (CURE, PCICURE); с ОКСпST с различными стратегиями ведения (CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2). Отдельно изучались эффекты ДАТ с включением клопидогреля у пациентов с ОКС и инвазивной стратегией ведения (CREDO).

У больных с ОКСбпST назначение ДАТ с клопидогрелем позволило снизить на 20% относительный риск ишемических осложнений в течение первых 30 дней после развития события и сохранить этот эффект на протяжении 1 года (исследование CURE).



А.Н. Пархоменко

У пациентов с ОКСпST данная стратегия привела к снижению частоты смерти, повторного ИМ, инсульта на 9% и внутригоспитальной смертности на 7% в течение 28 дней лечения (исследование COMMIT).

В исследовании CLARITY-TIMI 28 частота кардиальной смерти/рецидива ИМ/нестабильной стенокардии, требующей срочной реваскуляризации, снизилась на фоне применения ДАТ с клопидогрелем на 20% в течение 30 дней после развития ОКСпST.

В ходе этих исследований были также определены оптимальные схемы назначения ДАТ в различных ситуациях, дозы препаратов (в том числе нагрузочные) и длительность их применения. В настоящее время для пациентов с ОКС рекомендовано как можно более раннее добавление клопидогреля к АСК и проведение ДАТ на протяжении как минимум 12 мес (табл. 1). Согласно Унифицированному клиническому протоколу экстренной, первичной, вторичной и третичной помощи и медицинской реабилитации «Острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST» (2014) прием антитромбоцитарных препаратов осуществляется на догоспитальном этапе в виде нагрузочной дозы АСК (150–300 мг) и клопидогреля (300 мг). Следует отметить, что желательно принимать нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг в 1 таблетке, что улучшает переносимость препарата и способствует лучшему контролю медицинским персоналом приема лекарственного средства. Для пациентов со стабильным течением ИБС, подвергающихся стентированию коронарных артерий, сроки проведения ДАТ зависят от вида имплантированного стента (табл. 2).

В ряде случаев при применении в лечении ОКС нового ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелора) возникает необходимость перевода больных на терапию клопидогрелем (например, при выявлении непереносимости тикагрелора или при развитии специфических для этого препарата побочных явлений). По какой схеме врачам следует проводить замену антитромбоцитарного препарата?

– На сегодняшний день нет четких рекомендаций по переводу пациентов с тикагрелора на клопидогрель. Основные вопросы, которые возникают при обсуждении данной проблемы, – это минимальное время

Таблица 1. Рекомендации по длительности ДАТ у больных с ОКС (ESC, 2014)

Антитромбоцитарная терапия ОКС, инвазивная стратегия		
Рекомендации (2014)	Класс рекомендаций	
ОКСnST		
АСК в нагрузочной дозе 150-300 мг. Далее – 75-100 мг/сут	I	A
Добавление ингибиторов P2Y12 к АСК как можно раньше на 12 мес, если нет противопоказаний, например, чрезмерного риска развития кровотечений	I	A
Ингибитор P2Y12 должен быть принят пациентом во время первого контакта с медицинским работником	I	B
ОКСбnST		
АСК в нагрузочной дозе 150-300 мг. Далее – 75-100 мг/сут	I	A
Добавление ингибиторов P2Y12 к АСК как можно раньше на 12 мес, если нет противопоказаний, например, чрезмерного риска развития кровотечений	I	A

Таблица 2. Рекомендации по длительности ДАТ после стентирования больных со стабильной стенокардией (ESC, 2014)

Антитромбоцитарная терапия при проведении ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией		
Рекомендации	Класс рекомендаций	
Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ		
Длительность приема ДАТ – по крайней мере в течение 1 мес после имплантации металлического стента	I	A
Длительность приема ДАТ – в течение 6 мес после имплантации стента с лекарственным покрытием	I	B
Прием ДАТ после имплантации стента с лекарственным покрытием в течение менее 6 мес следует рассмотреть у больных с высоким риском кровотечения	IIb	A
У пациентов с высоким ишемическим и низким геморрагическим риском ДАТ может применяться более 6 мес	IIb	C

после перенесенного ОКС и необходимости начала терапии клопидогрелем с нагрузочной дозы. На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований по замене ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В исследовании RESPOND (P.A. Gurbel et al., 2010), которое проводилось с участием больных со стабильной стенокардией, применяли нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг. На последнем конгрессе Американской коллегии кардиологов (ACC), который проходил в марте этого года, были представлены результаты исследования ученых канадского Института сердца (Оттава), которые сравнили результаты перевода с тикагрелора на клопидогрель 60 пациентов с ОКС как с нагрузочной дозой 600 мг, так и без таковой (старт приема клопидогреля с дозы 75 мг). Результаты не показали клинических отличий (большие сердечно-сосудистые события, тромбоз стента, кровотечение) в группах больных в течение 30 дней наблюдения. В мире продолжают исследования по определению оптимальной тактики лечения при необходимости замены антитромбоцитарного препарата. Однако, учитывая повышенный риск раннего тромбоза стента, нежелательно и даже опасно менять антитромбоцитарный препарат в первые 2 нед от начала лечения.

? В каких ситуациях продление ДАТ является целесообразным?

— Рекомендованный срок проведения ДАТ при ОКС — 12 мес — определен в соответствии с длительностью проведения исследований, в которых изучались эффекты сочетанного применения АСК и клопидогреля. Однако со временем стало очевидным, что в определенных ситуациях (при очень высоком тромботическом и низком геморрагическом рисках) продление ДАТ свыше 12 мес является оправданным. Это подтверждают и результаты масштабного исследования DAPT, которые были озвучены в ходе последнего конгресса Американской ассоциации сердца (AHA, 2014). Как показало исследование DAPT, продление ДАТ до 30 мес пациентам с имплантированными стентами коронарных артерий приводит к уменьшению риска тромбоза стентов на 71% и развития ИМ — на 53%. Достоверно снизилась также частота развития комбинированной конечной точки — смерть/ИМ/инсульт; на границе достоверности — уменьшение риска всех случаев смерти. 43% участников исследования DAPT перенесли ОКС, а 65% — принимали Плавикс (клопидогрель) в качестве компонента ДАТ (35% принимали прасугрель). Показано также, что при прекращении лечения тиапиридином через 30 мес частота осложнений у пациентов, перенесших стентирование, возрастает (рис. 1).

Таким образом, концепция продленной ДАТ у пациентов очень высокого риска тромботических осложнений получила подтверждение, и современные исследования ставят перед нами новые вопросы, например, о целесообразности продолжения приема ДАТ после 30 мес лечения.

Уже сегодня в клинической практике наблюдается тенденция к увеличению сроков приема ДАТ у больных с имплантированными стентами коронарных артерий (в странах Западной Европы данная тактика используется примерно в 70% случаев). Безусловно, этому предшествует тщательная оценка ишемического и геморрагического рисков, и во многих случаях польза от продления антитромбоцитарной терапии значительно превышает риск возникновения осложнений.

Подтверждением целесообразности проведения ДАТ после перенесенного ОКС являются и данные недавно завершеного исследования PEGASUS, которые были доложены на сессии Американской коллегии кардиологов в марте текущего года. В этом исследовании применяли комбинацию аспирина с тикагрелором у больных после перенесенного острого ИМ (от 1 до 3 лет), когда они уже прекращали лечение рекомендованной комбинацией аспирина с клопидогрелем. Это исследование показало достоверное 15% снижение риска развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) при использовании ДАТ даже в более поздние, чем 12 месяцев, сроки после перенесенной коронарной катастрофы.

? Опасения врачей по поводу возможных побочных эффектов ДАТ — наиболее распространенная причина ее отмены. Какая тактика является оптимальной в случае наличия показаний для проведения ДАТ и высокого риска развития ее осложнений?

— Осложнения ДАТ всегда проще предупредить, чем бороться с ними, и это вполне посильная задача при условии правильной оценки всех рисков и своевременного проведения мероприятий, направленных на коррекцию факторов, которые повышают вероятность развития неблагоприятных явлений. Увеличение риска кровотечений — ожидаемая реакция на усиление антитромбоцитарной терапии путем добавления второго препарата, и чем более активен этот препарат, тем выше риск осложнений. Так, по данным клинических исследований, для тикагрелора характерен более высокий риск возникновения нефатальных кровотечений, одышки. В то же время препарат не увеличивает частоту развития угрожающих жизни кровотечений. АСК чаще, чем клопидогрель, вызывает желудочно-кишечные осложнения, которые относятся к наиболее частым побочным

эффектам антитромбоцитарной терапии (CAPRIE Steering Committee, Lancet, 1996). При этом использование кишечнорастворимой формы АСК не является более безопасным в отношении риска развития гастроинтестинальных кровотечений по сравнению с обычной формой препарата (Y. Hirata et al., 2011). Таким образом, в тех случаях, когда необходимо повысить безопасность антитромбоцитарной терапии, у врача есть возможность выбрать оптимальный вариант.

В случае развития кровотечения на фоне ДАТ следует отменить оба ее компонента, однако после стабилизации состояния больного необходимо рассмотреть возможность возобновления приема антиагрегантов, и решение при этом принимается в зависимости от степени риска рецидива кровотечения. При высоком риске прием клопидогреля возобновляют через 24 ч после прекращения кровотечения, а АСК добавляют через 2 недели. При очень высоком риске возобновляют только прием клопидогреля — также через 24 ч после прекращения кровотечения (Victoria P. Tan et al., 2009). Наличие подобных схем возобновления антитромбоцитарной терапии свидетельствует о том, что даже высокий риск кровотечений не рассматривается сегодня в качестве абсолютного противопоказания к назначению антиагрегантов (естественно, при скрупулезной оценке соотношения польза-риск).

Тщательная подготовка пациентов к проведению ДАТ (лечение язв, эрозий слизистой желудка) также позволяет снизить риск развития кровотечений даже при предшествовавшем развитии этих осложнений на фоне приема антиагрегантов. Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) — одно из мероприятий, которое рекомендовано сегодня для уменьшения риска неблагоприятных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ДАТ, однако рутинное назначение ИПП больным с низким риском осложнений нецелесообразно. ИПП угнетают активность CYP2C19, поэтому при совместном применении этой группы препаратов с клопидогрелем может наблюдаться снижение концентрации активного метаболита последнего. В случае использования клопидогреля в составе ДАТ рекомендовано назначение пантопразола или лансопразола. Хотя в исследовании COGENT назначение омепразола одновременно с клопидогрелем способствовало достоверному снижению частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на 66% без снижения клинической эффективности клопидогреля (не было отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной смерти, ИМ, инсульта, потребности в реваскуляризации).

В ряде ситуаций не является противопоказанием к проведению ДАТ и тромбоцитопения, например, если не очень значимое снижение уровня тромбоцитов выявлено исходно, до приема антитромбоцитарных препаратов. Отмена антиагрегантов оправдана при снижении уровня тромбоцитов $\geq 50\%$ на фоне проводимого лечения, однако при применении клопидогреля такие случаи наблюдаются редко ($<1\%$).

? При сравнении клопидогреля с новыми антиагрегантами часто поднимается вопрос о возникновении к нему резистентности. Насколько актуальна данная проблема для клинической практики, и следует ли в процессе лечения клопидогрелем исследовать показатели свертывающей системы крови для оценки его эффективности?

— Истинная клинически значимая резистентность к клопидогрелю, или не достижение адекватной блокады достаточного количества рецепторов на поверхности тромбоцита, встречается не столь уж часто, а увеличение дозы препарата вдвое (это исследовано в ранние сроки развития ОКС) позволяет устранить или частично решить данную проблему. На сегодняшний день не рекомендована рутинная лабораторная оценка эффективности клопидогреля в процессе лечения.

Необходимо напомнить о другой клинически значимой проблеме — чаще всего «резистентность» к терапии клопидогрелем у больных объясняется невыполнением рекомендаций врача, самостоятельным прекращением приема препарата. Кроме того, даже самая современная терапия не устраняет полностью риск развития кардиоваскулярных осложнений у пациента, перенесшего ОКС, не предпринимающего усилий для модификации факторов риска, например, продолжающего курить. Прежде чем поднимать вопрос о наличии резистентности к терапии клопидогрелем, врач должен быть уверен, что все модифицируемые факторы риска устранены, и больной строго придерживается всех рекомендаций и сохраняет приверженность к терапии. В международных регистрах по ОКС показано, что приверженность к приему препаратов в течение года после развития события сохраняют не более 70% пациентов. В Украине эта цифра существенно ниже и, по данным разных авторов (С.В. Валуева, 2012), не превышает 30%.

Для повышения приверженности пациентов к лечению необходимо использовать все возможности, формируя партнерские взаимоотношения, доступно объясняя важность постоянного приема препаратов, максимально упрощая его режим. Последнего можно добиться за счет

Продолжение на стр. 14.

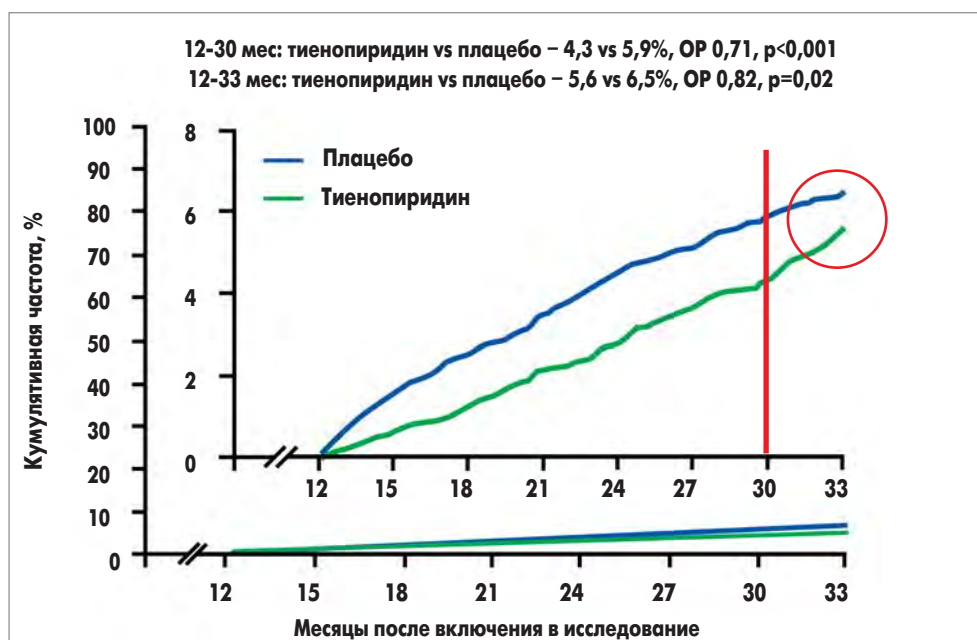


Рис. 1. Первичные конечные точки исследования DAPT и их компоненты (12-30 мес)



Рис. 2. Применение препарата Коплавикс более чем в 2 раза уменьшает количество пациентов с недостаточной приверженностью к антиагрегантной терапии (P. Deharo et al., 2014)

Современная антитромбоцитарная терапия при острых и стабильных формах коронарного атеросклероза

Продолжение. Начало на стр. 12.

уменьшения количества принимаемых препаратов путем назначения фиксированных комбинаций (ФК). Эффективность такого шага подтверждена в недавнем исследовании с применением ФК АСК и клопидогреля (Коплавикс, 75 мг/75 мг), что позволило более чем в 2 раза уменьшить количество больных с недостаточной приверженностью к антиагрегантной терапии (рис. 2). Использование ФК — это удобный и простой способ повысить эффективность лечения антитромбоцитарным препаратом.

? Сегодня появились данные об использовании ДАТ в составе тройной антитромботической терапии, включающей пероральный антикоагулянт. У каких пациентов оправдано назначение такого лечения?

— Тройная антитромботическая терапия может быть назначена больным с очень высоким тромботическим риском, например, при возникновении фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших ОКС и/или стентирование коронарных артерий. В исследовании WOEST данная тактика у больных, перенесших стентирование и имеющих показания для назначения пероральных антикоагулянтов, способствовала снижению риска развития ишемических событий, однако наряду с этим увеличилась и частота развития кровотечений. В этом же исследовании установлено, что исключение АСК из схемы антитромботической терапии и назначение комбинации клопидогреля и варфарина приводит к снижению риска кровотечений и

смерти без увеличения частоты развития ИМ и тромбоза стентов по сравнению с тройной терапией. На сегодня европейскими экспертами разработан консенсусный документ, в соответствии с которым пациентам с ОКС и высоким риском кровотечений после установки стентов тройная антитромботическая терапия может быть назначена в течение 4 нед с переходом на комбинацию варфарина и клопидогреля в последующие 12 мес при поддержании международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2,0–2,5. В дальнейшем рекомендован постоянный прием варфарина (МНО 2,0–3,0).

Таким образом, круг пациентов, которым показано проведение ДАТ очень широк, и несмотря на появление новых антитромбоцитарных препаратов, клопидогрель остается наиболее изученным среди лекарственных средств, которые сегодня рекомендованы к применению в составе ДАТ с АСК. Этот препарат может быть использован у больных с ОКС в качестве монотерапии при непереносимости АСК; при ОКСбпСТ и низком ишемическом риске; при ОКСбпСТ и среднем/высоком ишемическом риске с инвазивной стратегией лечения; при ОКСпСТ с любой стратегией лечения — медикаментозной/инвазивной/с использованием тромболизиса; у пациентов с ОКС, перенесших аортокоронарное шунтирование; у стабильных больных после ЧКВ; в качестве компонента тройной или двойной антитромботической терапии у пациентов высокого тромботического риска.

? С целью уменьшения стоимости лечения оригинальные препараты часто заменяются на генерические. Можно ли рассматривать генерик как надежную замену брендовому препарату применительно к антиагрегантам?

— При лечении больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (а именно к этой категории принадлежат пациенты, перенесшие ОКС, ИМ и/или стентирование коронарных артерий) замена оригинальных препаратов, которые назначаются для улучшения прогноза и продления жизни, крайне нежелательна. Это обусловлено тем, что важнейшие клинические эффекты, для достижения которых мы назначаем антиагреганты, были реализованы в клинических исследованиях с использованием оригинальных препаратов. Для генериков большие длительные исследования с целью подтверждения их клинической эффективности не проводятся. Генерические препараты могут существенно отличаться от оригинальных не только наполнителями, но также количеством и качеством действующего вещества. Так, оригинальный клопидогрель (Плавикс), для которого в клинических рандомизированных исследованиях получены убедительные доказательства эффективности и безопасности при лечении пациентов с ОКС, является бисульфатной солью, а его генерики могут содержать другие соли, и нам ничего не известно о том, как они влияют на процесс агрегации тромбоцитов. Таким образом, следствием замены оригинального клопидогреля генериком может стать снижение эффективности антитромботической защиты и развитие осложнений, которых, возможно, удалось

бы избежать при использовании качественного, надежного препарата. Это предположение подтверждено в ходе одноцентрового регистра (США), в котором анализировали частоту тромбоза стентов на фоне применения оригинального клопидогреля (Плавикс) и его генериков, зарегистрированных в США, после успешного коронарного стентирования. Исследование проводили в одной из наиболее авторитетных клиник США — Mount Sinai Hospital (Нью-Йорк). Согласно результатам анализа перевод пациентов с оригинального препарата на генерический ассоциировался с увеличением частоты тромбозов стентов в 2,7–3,2 раза даже с учетом поправок на генетику больных и иные возможные факторы риска развития тромбоза стента (J.C. Kovacic, S. Mehran et al., 2014).

В 2013 году в журнале Американской коллегии кардиологов были опубликованы результаты постмаркетингового исследования с участием более 1,5 тыс. пациентов с различными формами ОКС, принимавших оригинальный клопидогрель и его генерики. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что антитромботическая активность генерических препаратов in vitro существенно ниже таковой оригинального клопидогреля, и это свидетельствует о необходимости более тщательного постмаркетингового контроля результатов лечения генериками.

В заключение отмечу, что правильный подход к выбору средств и методов, с помощью которых мы пытаемся продлить жизнь, — всего лишь одно из правил философии гармоничной и долгой жизни. Мы должны научиться соблюдать эти правила, научить этому наших пациентов и, в идеале, — общество в целом.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3

Анкета читателя

Здоров'я України®

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.**

**Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Кардіологія, ревматологія,
кардіохірургія»**

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении

врачебной квалификации?

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ



Исследование PEGASUS-TIMI 54: долгосрочная терапия тикагрелором у пациентов с предшествовавшим инфарктом миокарда

Цели. Оценка применения препарата тикагрелор в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозами АСК для вторичной профилактики атеротромботических осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в течение 1-3 лет до включения в исследование.

Методы. В крупномасштабном исследовании PEGASUS-TIMI 54 с участием более 21 тыс. больных изучались две различные дозы ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов тикагрелора на фоне приема низких доз АСК по сравнению с комбинацией плацебо и низких доз АСК у пациентов в возрасте от 50 лет и старше, перенесших ИМ при наличии одного дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска. Дизайн данного исследования было предусмотрено более глубокое изучение долгосрочных подходов к лечению больных после перенесенного ИМ по прошествии более чем 12 мес, когда риск значимых тромботических осложнений остается высоким.

Результаты. Использование тикагрелора в дозировках 90 и 60 мг в комбинации с АСК привело к значимому снижению частоты событий комбинированной первичной конечной точки эффективности, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт, по сравнению с плацебо. В течение 3 лет частота составила 7,85% в группе тикагрелора 90 мг, 7,77% – в группе тикагрелора 60 мг и 9,04% – в группе плацебо (относительный риск – ОР – для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо – 0,85; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,75-0,96; $p=0,0080$; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо – 0,84, 95% ДИ 0,74-0,95; $p=0,0043$).

Эффективность тикагрелора в отношении всех компонентов первичной конечной точки соответствовала первичной конечной точке. Было отмечено номинальное снижение частоты вторичной конечной точки: сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, однако без статистически значимых различий. В то же время отмечалось статистически значимое снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ или инсульта (ОР для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо – 0,82; 95% ДИ 0,72-0,93; $p=0,003$; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо – 0,83; 95% ДИ 0,73-0,94; $p=0,003$), смертности от ИБС или ИМ (ОР для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо – 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94; $p=0,004$; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо – 0,84; 95% ДИ 0,73-0,96; $p=0,001$), частоты ИМ (ОР для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо – 0,81; 95% ДИ 0,69-0,95; $p=0,01$; ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо – 0,84; 95% ДИ 0,72-0,98; $p=0,03$).

Marc P. Bonaca, Deepak L. Bhatt, Marc Cohen et al.
New England Journal of Medicine 2015 March 21

Частота сердечных сокращений после краткосрочного титрования дозы β -блокатора является предиктором общей смертности у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью: анализ исследования CIBIS-ELD

Цели. β -Блокаторы (ББ) улучшают клинический исход у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Результаты исследования CIBIS-ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) показали, что в качестве цели терапии может рассматриваться не максимальная доза, а уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС). Целью данного предварительного анализа было оценить влияние достигнутых значений ЧСС при оптимизации терапии ББ на долгосрочную смертность.

Методы. Пациенты пожилого возраста, включенные в исследование CIBIS-ELD, после титрования дозы ББ в течение 12 нед были приглашены для проведения дополнительного наблюдения в течение 4 лет. Зависимость между общей смертностью, дозой ББ и ЧСС после титрования дозы оценивалась с помощью многофакторного регрессионного анализа. В общей сложности под наблюдением находились 728 больных (38% – женщины; средний возраст 72,9 $\pm$ 5,4 года). Средняя длительность наблюдения составила 45 $\pm$ 9 мес.

Результаты. Уровень смертности составил 19% (134 пациента). Значительных отличий в исходной ЧСС между участниками с летальным и благоприятным исходами не наблюдалось. После коррекции на такие факторы, как возраст, пол, функция левого желудочка (ЛЖ), назначение ББ и функциональный класс по NYHA, результаты анализа показали, что увеличение ЧСС на 10 уд/мин при повышении дозы ББ ассоциировалось с повышением риска смертности (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02-1,38; $p=0,023$). Наиболее низкая смертность и наименьшее количество побочных эффектов, обусловленных терапией, наблюдались у больных с ЧСС в пределах 55-64 уд/мин. Конечная доза ББ не оказывала влияния на долгосрочную смертность.

Выводы. ЧСС после повышения дозы ББ является предиктором общей смертности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов пожилого возраста. Доза препарата не оказывает влияния на смертность. Таким образом, у больных пожилого возраста, подверженных ХСН, следует титровать дозу препарата до достижения ЧСС в пределах 55-64 уд/мин.

Dungen H., Musial-Bright L., Inkort S. et al.
European Journal of Heart Failure (2014) 16, 907-914

Влияние увеличенной ЧСС на клинические исходы у пациентов с СН при сохраненной и сниженной фракции выброса ЛЖ: доклад из исследования CHART-2

Цели. Вопрос о взаимосвязи повышенной исходной ЧСС и повышенной смертности у пациентов с СН при сохраненной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) остается предметом дискуссий. В ходе данного исследования сравнивалось влияние исходной ЧСС на смертность у пациентов с СН при сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ.

Методы. В данный анализ было включено 2688 больных с СН и синусовым ритмом, которые составляли часть популяции исследования CHART-2 (The Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District 2). Влияние повышенной ЧСС на прогноз оценивалось в двух подгруппах: у пациентов с ФВ ЛЖ ≤ 50 и $>50\%$.

Результаты. Регрессионный анализ показал, что увеличенная исходная ЧСС ассоциировалась с повышением общей смертности у пациентов как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ (ОР для верхней тертили 1,77; $p=0,008$ при сохраненной ФВ ЛЖ; ОР 1,82; $p=0,001$ при сниженной ФВ ЛЖ). Влияние увеличенной исходной ЧСС на смертность от других причин была отмечена только у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Терапия ББ ассоциировалась со снижением смертности по причине СН только у больных со сниженной ФВ ЛЖ. Однако у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдалось значительно более выраженное повышение смертности по причине СН при увеличенной ЧСС (ОР 3,79; $p=0,020$) по сравнению с таковой у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (ОР 1,07; $p=0,864$).

Выводы. Увеличение ЧСС при СН ассоциируется с повышением кардиоваскулярной смертности у больных с сохраненной ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами со сниженной ФВ ЛЖ. Однако влияние увеличенной ЧСС на общую смертность в обеих подгруппах больных было соизмеримым.

Takada T., Sakata Y., Miyata S. et al. European Journal of Heart Failure (2014) 16, 309-316

Применение инотропных средств и клинические исходы у пациентов, госпитализированных с СН: влияние этиологии СН, систолического артериального давления и сердечного индекса

Цели. Инотропы широко применяются у больных, госпитализированных с СН, особенно при низких показателях систолического артериального давления (АД) и сердечного индекса (СИ). Кроме того, инотропы могут обладать негативными эффектами при СН неишемического генеза. Целью данного исследования было оценить взаимосвязь систолического АД, СИ и этиологии СН с клиническими исходами у пациентов, получающих инотропные средства.

Методы. Взаимосвязь внутрибольничного применения инотропных средств с частотой таких конечных точек, как смерть, использование вспомогательных устройств или трансплантация легких, а также с выживаемостью в течение первых 6 мес после выписки, оценивалась среди пациентов, принимавших участие в исследовании ESCAPE (Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness). Популяция исследования не включала больных, нуждающихся в немедленном назначении инотропной терапии. В ходе данного анализа сравнивались конечные точки в подгруппах пациентов с разным исходным систолическим АД (<100 vs ≥ 100 мм рт. ст.), СИ ($<1,8$ vs $\geq 1,8$ л/мин $^{-1}$ ·м 2), а также с ишемической и неишемической СН.

Результаты. Инотропы часто использовались при систолическом АД как <100 , так и ≥ 100 мм рт. ст. и ассоциировались с повышенным риском указанных конечных точек в обеих подгруппах (скорректированный ОР 2,85; 95% ДИ 1,59-5,12; $p<0,001$ и скорректированный ОР 1,86; 95% ДИ 1,02-3,37; $p=0,042$ соответственно). У пациентов с СИ $\geq 1,8$ л/мин $^{-1}$ ·м 2 , которые получали инотропы, риск смерти, использования вспомогательных устройств или кардиотрансплантации был выше ($n=114$; скорректированный ОР 4,65; 95% ДИ 1,98-10,9; $p<0,001$) по сравнению с таковым у пациентов с СИ $<1,8$ л/мин $^{-1}$ ·м 2 ($n=82$; скорректированный ОР 1,48; 95% ДИ 0,61-3,58; $p=0,39$). Кроме того, частота указанных конечных точек была повышена у больных с СН как ишемического ($n=215$; ОР 2,64; 95% ДИ 1,49-4,68; $p=0,001$), так и неишемического генеза ($n=216$; ОР 2,19; 95% ДИ 1,18-4,07; $p=0,012$). Во всех проанализированных подгруппах пациентов, получавших инотропные средства, выживаемость в течение 6 мес после выписки была снижена.

Выводы. При отсутствии кардиогенного шока или сниженной перфузии органов-мишеней применение инотропных средств у больных, госпитализированных с СН, ассоциировалось с неблагоприятными исходами в течение 6 мес после выписки, независимо от уровней систолического АД и СИ при госпитализации или этиологии СН.

Kalogeropoulos A., Marti K., Georgiopoulou V. et al.
Journal of Cardiac Failure Vol. 20 No. 8 2014

Влияние аспирина и статинов на долгосрочную выживаемость пациентов, госпитализированных с острым ИМ, осложненным СН: анализ 1706 больных

Цели. Аспирин и статины широко применяются в терапии острого ИМ, однако их эффективность у пациентов с ХСН остается недостаточно изученной. Поскольку СН является независимым фактором, оказывающим влияние на прогноз, сохранение благоприятного влияния аспирина и статинов на выживаемость пациентов с ИБС и СН находится под вопросом. Настоящее исследование было посвящено изучению влияния аспирина и статинов на долгосрочную выживаемость у пациентов, госпитализированных с острым ИМ, осложненным СН.

Методы. Проанализированы данные 1706 больных с СН, которые составляли часть популяции исследований EMMACE-1 и EMMACE-2 (Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events). С помощью непараметрического анализа проведена оценка средних эффектов терапии аспирином и статинами на выживаемость в течение 90 мес. Средние эффекты терапии были выражены как ОР изменений в общей смертности у пациентов, получающих аспирин и статины по сравнению с контрольной группой. Кроме того, проводилась оценка эффектов комбинации аспирина и статинов по сравнению с назначением аспирина и статинов по отдельности и по сравнению с отсутствием терапии.

Результаты. Среди больных, получавших аспирин, выживаемость повышалась на 6; 12 и 90 мес наблюдения. При назначении статинов выживаемость повышалась в период с 1 по 24 мес наблюдения. При назначении комбинации аспирина и статина смертность снижалась на 1; 6 и 24 мес.

Выводы. У пациентов с острым ИМ, осложненным СН, назначение аспирина и статинов (как раздельно, так и в комбинации) приводило к улучшению долгосрочной выживаемости.

Lewinter C., Bland J., Crouch S. et al. European Journal of Heart Failure (2014) 16, 95-102

Подготовил Игорь Кравченко

НОВОСТИ

В США ивабрадин одобрен FDA для лечения сердечной недостаточности!

ОДОБРЕНО
FDA

В США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение ивабрадина (Прим. ред. – в Украине – КОРАКСАН®) для лечения ХСН!

Ивабрадин – это первый пероральный препарат для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), который был одобрен FDA за последние 10 лет!

В США ивабрадин зарегистрирован под названием CORLANOR® и показан для уменьшения риска госпитализаций вследствие ухудшения СН у пациентов с хроническим стабильным течением заболевания (более подробную информацию см.: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm442978.htm> 16/04/2015).

ХСН страдают более 5 млн американцев, и эта патология – огромная и медицинская, и экономическая проблема! «ХСН – ведущая причина смерти и нетрудоспособности среди взрослого населения», – отмечают специалисты FDA.

Учитывая важность и масштабы проблемы, регистрация ивабрадина в США получила приоритетный статус от FDA. Такой статус получают только лекарственные средства, которые способны обеспечить значительное улучшение качества лечения по сравнению с имеющейся терапией.

Более того, по рекомендациям FDA, регистрация ивабрадина проходила по ускоренной процедуре (fast track) как лекарственного средства для терапии жизнеугрожающих состояний

и препарата, решающего серьезные и актуальные медицинские потребности.

Эффективность и безопасность Кораксана убедительно продемонстрированы в исследовании SHIFT (1).

SHIFT – многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности Кораксана и его влияния на заболеваемость/смертность при СН с участием 6505 пациентов с симптомной ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) из 37 стран мира.

Кораксан в исследовании SHIFT обеспечил достоверное уменьшение риска госпитализаций в связи с ухудшением течения СН более чем на четверть (26%, $p < 0,0001$), а также риска смерти от СН на 26% ($p = 0,014$) (1). Несмотря на тот факт, что пациенты в этом исследовании уже получали стандартную терапию ХСН, Кораксан продемонстрировал преимущества по истечении трех месяцев терапии.

Результаты анализа данных ЭхоКГ, полученных у пациентов, принимавших участие в исследовании SHIFT, свидетельствуют о том, что лечение Кораксаном достоверно уменьшает объемы ЛЖ и увеличивает фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (2).

Кроме того, снижение ЧСС, достигаемое с Кораксаном, ассоциируется с почти двукратным улучшением качества жизни пациентов по всем показателям в сравнении с контрольной группой (3).

Все вышеперечисленные неоспоримые доказательства сформировали вескую основу для принятия положительного решения о регистрации ивабрадина в США. Уже сегодня в Украине широкий круг пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может получать преимущества терапии Кораксаном. В Украине Кораксан зарегистрирован и показан как для симптоматического лечения стабильной стенокардии у пациентов с ИБС, так и для уменьшения риска развития СС событий (СС смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН) пациентам с симптомной ХСН (4).

Подготовила Наталья Очеретяная



Ссылки:

- Swedberg K. et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart failure Treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Lancet, 2010.
- Tardif J.-C. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. European Heart Journal, 2011.
- Ekman I. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure Results from SHIFT. European Heart Journal, 2011.
- Детально показання, протипоказання см. в повній інструкції по медичинському застосуванню Кораксана (П/п № UA/3905/01/01, № UA/3905/01/02 (затверджено наказом МОЗ України № 750 від 01.09.2010; дата останнього перегляду 28.03.2014 (наказ МОЗ України № 226) з урахуванням змін, що подані на реєстрацію (<http://www.dec.gov.ua>).

Краткую информацию см. на стр. 38.

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. Венцківський, 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
О.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. Пасєчнікова, 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. Феценко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії 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	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB №14877-3848P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37639
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Очеретяна	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Аліна Пасльон	Контактні телефони:
ДИЗАЙНЕРИ	Інна Мартиненко	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Ірина Лесько	Відділ маркетингу. 521-86-91, 521-86-86
	Олена Дудко	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Максим Маліков	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Наталія Дехтяр	Підписано до друку 07.05.2015 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Мирослава Табачук	
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Яна Бойко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укритими»!
За передплатними індексами:

Здоров'я® України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: эффективный контроль артериального давления плюс безопасность

Проблема эффективного контроля артериального давления (АД) в популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) сохраняет актуальность и требует от врачей умения использовать как универсальные, так и индивидуальные подходы в лечении этого заболевания. Научный симпозиум, состоявшийся в г. Киеве, был посвящен роли сартанов в реализации современных, эффективных подходов и достижении основных целей лечения АГ.



Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко:

— Согласно данным эпидемиологических исследований в Украине насчитывается более 12 млн лиц с повышенным АД (Горбась и соавт., 2011). При этом знают о наличии у них АГ только 63% опрошенных, из них антигипертензивные препараты принимают 38%, а эффективный контроль АД достигается только в 14% случаев. Столь низкая эффективность контроля АД при наличии чрезвычайно разнообразного рынка антигипертензивных препаратов вызывает удивление. Однако анализ объемов продаж различных лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ многое объясняет: врачи до сих пор часто назначают устаревшие препараты и их комбинации, несмотря на появление более современных, эффективных и безопасных ЛС. Например, в структуре продаж ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), проданных в 2014 г. через аптечные сети, ведущее место занимает далеко не самый лучший представитель группы — каптоприл, а доля блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), используемых в моно- и комбинированной терапии, составляет не более 5% от общего объема продаж антигипертензивных препаратов.

Врачебная инерция, нежелание использовать возможность выбора среди большого количества современных ЛС всех классов, как оригинальных, так и генерических, является сегодня серьезной проблемой, без решения которой невозможно будет добиться улучшения контроля АД на популяционном уровне. Еще одно препятствие на пути к этой цели — незнание или непонимание многими врачами современных задач и проблем в области лечения АГ и связанных с этим требований к свойствам антигипертензивных препаратов. Например, часто вне поля зрения врача остаются такие проблемы, как нарушение профиля суточного АД и повышенная вариабельность АД, которым сегодня уделяется большое внимание. Известно, что отсутствие ночного снижения АД (non-dipper АГ), а также резкие утренние подъемы уровня АД обуславливают существенное увеличение сердечно-сосудистого (СС) риска. Превышение допустимых значений вариабельности АД не только отягощает течение заболевания, но и ускоряет поражение органов-мишеней и, следовательно, также сопряжено с увеличением риска развития СС осложнений.

В современных европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ особый акцент делается на важности оценки профиля АД с помощью суточного мониторинга. Важным преимуществом суточного мониторинга АД (СМАД) является то, что полученные значения более тесно по сравнению с результатами офисного измерения АД коррелируют с риском поражения органов-мишеней и развития СС событий.

Рекомендации в отношении более активного использования СМАД свидетельствуют о том, что контроль и поддержание стабильного уровня АД на протяжении суток — одна из основных задач ведения пациентов с АГ на современном этапе. Однако СМАД все еще редко используется на уровне первичного звена здравоохранения в Украине. Терапевты и семейные врачи чаще всего ограничивают диагностический поиск офисным измерением АД, упуская возможность точно определить форму АГ и назначить индивидуализированное лечение. Между тем различные формы АГ требуют разных подходов

к лечению. Например, авторы исследований, посвященных проблемам ведения пациентов с non-dipper АГ, сделали вывод о том, что оптимальным терапевтическим подходом в таких ситуациях является назначение вечернего приема антигипертензивных препаратов.

Помимо правильного режима приема антигипертензивных средств важную роль в обеспечении эффективного контроля АД на протяжении суток играет и правильный выбор препаратов. Назначение короткодействующих ЛС, с неблагоприятным профилем безопасности в большинстве случаев не позволяет надеяться на обеспечение стойкого антигипертензивного эффекта в течение 24 ч, снижение АД до целевого уровня и сохранение приверженности пациентов к лечению, а это, в свою очередь, означает невозможность достижения главной цели терапии — улучшения прогноза больных АГ и продления их жизни.

Между тем БРА, или сартаны, которые до сих пор столь редко используют в клинической практике украинские врачи, — препараты, назначение которых может решить практически все проблемы, сопряженные с лечением АГ. Сартаны характеризуются высокой антигипертензивной эффективностью и прекрасной переносимостью, и эти два качества обуславливают сохранение приверженности пациентов к долгосрочной терапии.

Сартаны удовлетворяют всем современным критериям выбора препаратов для эффективного лечения АГ, а дополнительные бонусы в виде плавного нарастания терапевтического эффекта с сохранением естественного суточного профиля АД; длительного, стойкого антигипертензивного действия; незначительного количества побочных эффектов; крайне низкой вероятности развития у больных толерантности к терапии позволяют рассматривать их в качестве препаратов выбора во многих ситуациях.

В странах Западной Европы сартаны не уступают ИАПФ по частоте использования при лечении АГ, а в Германии, Франции и Италии фиксированные антигипертензивные комбинации с включением сартанов даже лидируют в этом отношении (X. Gierd, 2012).

Наиболее широкие возможности в обеспечении эффективного контроля АД связаны с самыми «молодыми» представителями группы БРА. Наглядным примером являются результаты исследований с применением нового БРА — азилсартана медоксомила (в Украине зарегистрирован как Эдарби), который в сравнительных исследованиях с «эталонным» ИАПФ рамиприлом, широко используемым во всем мире валсартаном и олмесартаном продемонстрировал преимущества в снижении и контроле АД.



Доктор медицинских наук, профессор Василий Антонович Скибчик (Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого) обратил внимание слушателей на то, что на сегодня АД остается одним из наиболее значимых факторов СС риска. При повышении систолического и диастолического АД (САД и ДАД) на каждые 20/10 мм рт. ст. риск СС смерти увеличивается в 2 раза, тогда как даже небольшое снижение САД ассоциируется со значительным снижением риска развития осложнений (S. Lewington et al., 2002).

Профессор В.И. Скибчик рассказал о современных подходах в достижении контроля АД, подчеркнув, что большинству больных АГ показана комбинированная антигипертензивная терапия, которая позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, более эффективно контролировать АД, предупреждать

поражение органов-мишеней и возникновение осложнений. В украинском руководстве по лечению АГ 2012 года указывается, что не менее 50-75% пациентов с АГ нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, и все больные с уровнем АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., а также с высоким и очень высоким СС риском должны получать ее уже на первых этапах лечения. У пациентов с уровнем АД 140-159/90-99 мм рт. ст. можно начинать лечение с назначения как монотерапии, так и фиксированных комбинаций, отдавая предпочтение последним.

В руководстве Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2013) в качестве оптимальных предложены комбинации: ИАПФ+диуретик, БРА+диуретик, блокатор кальциевых каналов (БКК)+диуретик, ИАПФ+БКК, БРА+БКК.

Следует отметить, что между различными руководствами в отношении целевых уровней АД у особых категорий пациентов с АГ (с сахарным диабетом — СД, хроническим заболеванием почек, инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе) существуют расхождения. Так, если эксперты ESC/ESH рекомендуют достигать у таких больных уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. (для пациентов с СД — $< 140/85$ мм рт. ст.), то в некоторых национальных руководствах для них рекомендован в качестве целевого уровень АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Однако все современные руководства едины во мнении, что решение о начале антигипертензивной терапии следует принимать с учетом степени СС риска. Что касается целевых уровней АД, то это важный ориентир при проведении антигипертензивной терапии, но в сложных ситуациях решение о том, насколько настойчиво следует снижать АД, принимает врач с учетом совокупных исходных данных.

Каким препаратам отдать предпочтение, чтобы быть уверенным в том, что назначенная терапия не только эффективно снизит АД, но также обеспечит его стабиль-



ный уровень на протяжении суток и, кроме того, не потребует отмены в связи с побочными эффектами? Ответом на этот вопрос стало выступление доктора медицинских наук Анны Дмитриевны Радченко (отдел симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины).

— В соответствии с современными международными рекомендациями сартаны являются препаратами первой линии лечения АГ. В руководстве и клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с АГ (Приказ МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г.) указывается, что для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии рекомендуются тиазидные диуретики, БКК, ИАПФ, БРА и β -адреноблокаторы. При этом порядок перечисления ЛС не означает приоритетности их использования.

За годы применения в клинической практике сартаны зарекомендовали себя как препараты, обладающие высокой антигипертензивной эффективностью. Метаанализ рандомизированных исследований с применением СМАД на фоне использования различных антигипертензивных препаратов показал, что сартаны наряду с ИАПФ не уступают, а в ряде случаев — превосходят по степени снижения САД β -адреноблокаторы, БКК и диуретик гидрохлортиазид (F. Messerli, 2011).

Это подтвердили и результаты исследования FLASH, в котором частоту достижения целевого АД на фоне монотерапии сартанами сравнивали с таковой на фоне β -адреноблокаторов, БКК и ИАПФ с помощью домашнего мониторингирования АД (O. Hannon, 2012).

Помимо выраженного антигипертензивного эффекта сартаны обладают способностью снижать риск развития тяжелых СС осложнений, что было показано

Таблица. Рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению пациентов с АГ: приоритетность назначения АГП	
Ситуация	Препарат
Асимптомное поражение	
ГЛЖ	ИАПФ, АК, БРА II
Асимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА II
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА II
Клинические сердечно-сосудистые события	
Инсульт	Любой препарат (в т.ч. БРА II)
Инфаркт миокарда	БАБ, ИАПФ, БРА II
Стенокардия	БАБ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, БАБ, ИАПФ, БРА II, антагонисты минералокортикоидов
Аневризма аорты	БАБ
Фибрилляция предсердий, предупреждение	БРА II, ИАПФ, БАБ, антагонисты минералокортикоидов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма	БАБ, недигидро-АК
Терминальное поражение почек/протеинурия	ИАПФ, БРА II
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, АК
Другие состояния	
Изолированная систолическая гипертензия у пожилых	Диуретики, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА II, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА II
Беременность	Метилдопа, БАБ, АК
Негроидная раса	Диуретики, АК

в клинических рандомизированных исследованиях. Например, в исследовании M. Ortega-Casarrubios и соавт. (2010) с участием пациентов, перенесших инсульт, продемонстрирована эффективность сартанов в уменьшении доли пациентов с тяжелым инсультом. Показано также, что сартаны более эффективны в этом отношении по сравнению с ИАПФ, β -адреноблокаторами, БКК и диуретиками.

Назначение БРА пожилым мужчинам (≥ 65 лет) с наличием кардиоваскулярных заболеваний в исследовании N. Li и соавт. (2010) способствовало эффективно предупреждению развития болезни Альцгеймера (БА) и деменции. По сравнению с лизиноприлом сартаны снижали частоту развития БА и деменции дополнительно на 19%, с другими антигипертензивными препаратами — на 16 и 24% соответственно.

В настоящее время сартаны рекомендованы в качестве препаратов выбора при диабетической нефропатии наряду с ИАПФ для замедления прогрессирования поражения почек у пациентов с СД 2 типа. Показано, что протекторный эффект сартанов при диабетической нефропатии превосходит таковой ИАПФ (N.R. Robkes et al., 2009).

В метаанализе M.R. Law (2009) показано, что БРА обладают сопоставимой с ИАПФ эффективностью в снижении риска коронарных осложнений. В работах L.C. VanVarg (2012) и G. Reboldi (2008), в которых анализировали результаты крупных исследований с использованием сартанов и ИАПФ, показано отсутствие существенной разницы во влиянии этих препаратов на риск смерти.

Согласно рекомендациям ESC 2013 года БРА наряду с ИАПФ являются препаратами выбора у пациентов с асимптомными поражениями органов-мишеней: гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией,

почечной дисфункцией. Кроме того, они рекомендованы больным с инсультом, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, терминальным поражением почек/протеинурией, метаболическим синдромом, СД (табл.).

Таким образом, на сегодняшний день полностью развенчаны мифы о том, что сартаны уступают ИАПФ в снижении АД, а также о выраженности протекторных эффектов, влиянии на частоту СС осложнений.

В то же время сартаны обладают такими важными преимуществами, как стабильное и устойчивое антигипертензивное действие в течение суток и лучшая переносимость, которая обуславливает более высокую приверженность к длительной антигипертензивной терапии.

Так, C. Bourgault и соавт. (2005) показали, что приверженность к длительному лечению на фоне БРА — наилучшая по сравнению с ИАПФ, БКК, диуретиками и β -адреноблокаторами (рис. 1). Сартаны гораздо реже по сравнению с ИАПФ вызывают кашель (3,2 против 9,9%) и необходимость отмены (3,7 против 8%) (D.B. Matchar et al., 2008).

Большое внимание сегодня уделяется новым представителям группы БРА, которые демонстрируют особенно яркие результаты в снижении и удержании постоянного уровня АД даже в ситуациях, когда предыдущая терапия другими препаратами оказывалась недостаточно эффективной. Одним из новых препаратов этого ряда является азилсартан медоксомил (Эдарби), эффекты которого изучены в нескольких клинических рандомизированных исследованиях (в том числе в прямых сравнительных) с общей численностью пациентов около 6 тыс.

В исследовании J. Bonner (2013) азилсартан продемонстрировал преимущества в снижении АД по сравнению с ИАПФ рамиприлом (рис. 2). В этом исследовании частота ответа на терапию азилсартаном в средней и высокой дозах (40 и 80 мг/сут) составила порядка 54%, тогда как рамиприл в максимальной дозе 10 мг/сут обеспечил необходимый эффект только в 34% случаев. Критериями ответа на лечение служили: снижение САД до уровня <140 мм рт. ст. или снижение на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем; снижение ДАД до уровня <90 мм рт. ст. или снижение на ≥ 10 мм рт. ст.

В исследовании D. Sica и соавт. (2011) с использованием СМАД антигипертензивный эффект азилсартана, применяемого в дозах 40 и 80 мг/сут, превзошел таковой валсартана, назначавшегося в максимальной дозе — 320 мг/сут. В конце периода наблюдения (через 24 нед) количество пациентов, ответивших на терапию, в группе азилсартана составило 56 и 59% (для доз 40 и 80 мг соответственно), тогда как в группе валсартана этот показатель не превысил 47%.

Эффекты азилсартана изучали также в специально спланированном исследовании с участием больных с non-dipper АГ (H. Rakugi et al., 2013). В этом исследовании азилсартан по сравнению с кандесартаном способствовал более выраженному снижению ночного АД у non-dipper пациентов.

Интересны результаты, полученные при сравнении азилсартана и другого нового БРА — олмесартана, который в более ранних клинических исследованиях продемонстрировал наличие выраженного и длительного

антигипертензивного эффекта. В исследовании Bakris и соавт. (2013) применение азилсартана в дозе 80 мг/сут приводило к более выраженному снижению АД через 6 нед терапии по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг/сут.

Перспективной выглядит и возможность применения азилсартана в лечении АГ у пациентов с СД 2 типа, у которых, как известно, особенно часто наблюдаются трудности в достижении целевых цифр АД. В исследовании, проведенном W. White (2012), установлено, что у больных с предиабетом и СД 2 типа антигипертензивный эффект азилсартана превосходит таковой олмесартана, тогда как у больных с нормогликемией снижение АД в группах азилсартана и олмесартана оказалось сопоставимым.



«Что мы знаем об этом БРА?» — так назывался доклад доктора медицинских наук, профессора Юрия Степановича Рудыка (ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»), который рассказал об особенностях молекулы азилсартана медоксомила.

— Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое активируется в организме в активный препарат — азилсартан — путем гидролиза. Азилсартан обладает высокой биодоступностью (60%), липофильностью и имеет двойной путь выведения — почти в равной степени выводится через печень и почки. Фармакокинетика азилсартана не изменяется в зависимости от возраста и пола, а риск лекарственных и пищевых взаимодействий достаточно низкий. Благодаря фармакодинамическим особенностям азилсартан обеспечивает плавный антигипертензивный эффект и нормализацию вариабельности АД, что крайне важно для многих пациентов, особенно пожилых. Постепенный (2-4 нед) выход на плато — достижение и удержание максимального снижения АД — при приеме азилсартана не сопровождается эпизодами гипотензии, резких подъемов АД и другими неблагоприятными эффектами, которые уже на первом этапе лечения могут обуславливать самостоятельное прекращение терапии пациентами.

Необычная химическая структура азилсартана обеспечивает наиболее стойкую связь с рецепторами ангиотензина II типа (AT_1 -рецепторами) и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/ AT_1 -рецептор (M. Ojima et al., 2011), что и определяет в значительной степени выраженность его антигипертензивного эффекта.

Азилсартан обладает разнообразными плеiotропными эффектами, оказывая благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, факторы гемостаза, метаболические показатели.

В исследованиях по изучению профиля безопасности азилсартана участвовали более 4800 больных. Из них 1704 пациента проходили лечение в течение как минимум 6 мес, 588 — не менее 1 года. Во всех исследованиях лечение азилсартаном хорошо переносилось, побочные эффекты наблюдались крайне редко и протекали в легкой форме, не были дозозависимыми. Общая частота побочных эффектов азилсартана и частота отмены терапии, связанной с их развитием, были сопоставимы с таковыми плацебо.

В качестве примера антигипертензивной эффективности азилсартана профессор Ю.С. Рудык представил свой клинический опыт применения Эдарби в дозе 40 мг у пациента, которому впервые был установлен диагноз АГ.

Таким образом, для обеспечения эффективного и безопасного контроля АД в популяции больных АГ украинским врачам следует более широко использовать возможности, связанные с применением сартанов. Представление о сартанах как об альтернативе ИАПФ сегодня устарело, и их лидерство по частоте назначений в ряде стран означает сознательный выбор в пользу более эффективных и безопасных препаратов для лечения АГ.

В настоящее время в арсенале кардиологов и терапевтов появился эффективный сартан — Эдарби, доказавший свою эффективность в достижении контроля АД у разных категорий пациентов с АГ. Это дает основание утверждать, что контроль АД с использованием Эдарби позволит снизить риск СС осложнений у большинства больных АГ в Украине.

Подготовила Наталья Очеретяная

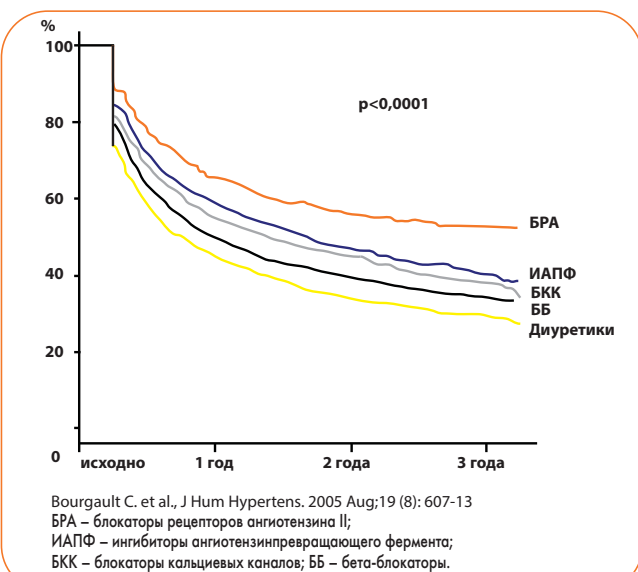


Рис. 1. БРА обеспечивают лучшую приверженность к терапии по сравнению с другими классами антигипертензивной терапии

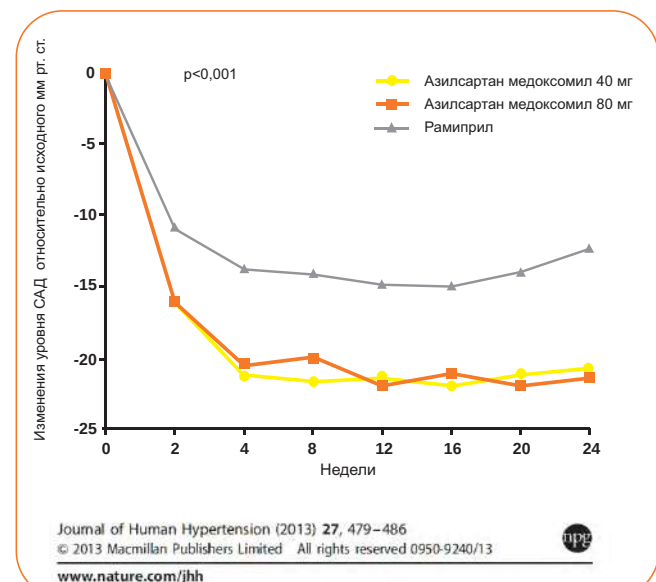


Рис. 2. Изменение офисного САД в динамике лечения азилсартаном (40 мг и 80 мг) и рамиприлом

Стресс и сердечно-сосудистые заболевания

Стрессиндуцированные заболевания приобретают в Украине все большую актуальность, что связано с сохраняющимся социальным напряжением в нашей стране, обусловленным продолжающимся общественно-политическим и экономическим кризисом. С началом локального вооруженного конфликта на юго-востоке Украины врачи все чаще сталкиваются с пациентами, у которых развитие и ухудшение течения заболеваний системы кровообращения связано с влиянием стрессовых факторов.

4–5 марта в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Стресс и сердечно-сосудистые заболевания: национальная стратегия в современных условиях Украины», организованная в рамках ежегодных чтений, посвященных памяти академика Н.Д. Стражеско. В ходе мероприятия выступили украинские специалисты в области кардиологии и психиатрии, которые поделились своим видением решения актуальных задач, продиктованных современными украинскими реалиями. Конференция была организована при участии Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, ГУ «Национальный научный центр (ННЦ) «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, Ассоциации кардиологов Украины, а также Ассоциации исследователей Украины.

Академик НАМН Украины, директор ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», президент Ассоциации кардиологов Украины и Ассоциации исследователей Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко рассказал о видах стресса и его влиянии на сердечно-сосудистую (СС) систему.



— Термин «стресс» в физиологию и психологию впервые ввел в 1932 г. Уолтер Бредфорд Кеннон. Достаточно часто авторство термина присваивают известному канадскому физиологу Гансу Селье, однако использовать само понятие стресса он начал только в 1946 г. для обозначения общего адаптационного напряжения. Сегодня стресс определяется как неспецифическая реакция организма в ответ на сильное воздействие внешнего раздражителя, превышающее норму, а также ответная реакция нервной системы.

В зависимости от длительности стрессовых ситуаций выделяют острый и хронический стресс. Крайней степенью острого стресса является шок. Кроме того, выделяют следующие виды стресса:

- Информационный — состояние информационной перегрузки, когда индивидум не справляется с поставленной задачей и не успевает принимать правильные решения в том темпе, которого требует ситуация.
- Посттравматический — психологическое состояние, возникающее в результате ситуаций, которые выходят за границы повседневного человеческого опыта, угрожают физической целостности субъекта или других людей и травмируют психику. Этот вид стресса может быть связан с военными действиями, природными катастрофами, террористическими актами, тяжелыми заболеваниями.
- Эмоциональный — напряжение неспецифических адаптационных реакций организма при патогенном действии факторов окружающей среды, обусловленное долговременными негативными эмоциями.
- Физиологический — состояние, связанное с объективными изменениями условий жизнедеятельности человека. Стрессорами в этом случае могут быть физическое перенапряжение, шум, неблагоприятный микроклимат, радиация.

Г. Селье предложил выделить 3 стадии стрессовой реакции:

- стадия тревоги (активация симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и желез внутренней секреции);
- стадия резистентности — развивается гипертрофия надпочечников со стойким повышением секреции кортикостероидов и адреналина (в этой стадии обычно повышаются стойкость и способность организма противодействовать обычным раздражителям);
- стадия истощения — наступает, если влияние патогенного фактора не прекращается, развивается стойкое истощение надпочечников. Вновь появляются реакции тревожности. Данный процесс является необратимым и может завершиться гибелью организма.

Среди психических состояний, близких к стрессу, следует отметить: синдром эмоционального выгорания

(проявляется прогрессирующим эмоциональным истощением, что может привести к изменениям в сфере общения и человеческих отношений); синдром хронической усталости (характеризуется чувством усталости даже после длительного отдыха, связан с дисбалансом регуляции центральной и вегетативной нервной системы); фрустрацию (психическое состояние, возникающее при невозможности удовлетворения тех или иных потребностей или при отсутствии желаемого результата).

Важная роль в повышении риска развития СС-заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ), принадлежит активации симпатической нервной системы (СНС). Активация СНС стимулирует синтез и высвобождение ренина. Повышение концентрации катехоламинов в крови, активация α - и β -рецепторов приводят к увеличению тонуса артериол и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что в сочетании с высоким уровнем ренина обуславливает повышение артериального давления (АД). Стойкое увеличение ЧСС и АД относится также к основным физиологическим проявлениям посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). В исследованиях, посвященных изучению влияния ПТСР на развитие ССЗ-заболеваниями (с участием ветеранов Второй мировой войны, войны армии США во Вьетнаме и женщин-ветеранов вооруженных конфликтов) установлено прямое влияние ПТСР на уровень общей и СС-смертности, риск ранней СС-смерти, а также показана связь с увеличением частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), заболеваний периферических артерий и других сосудистых заболеваний. В исследовании, в котором оценивали факторы риска развития атеросклероза лиц молодого возраста, проживавших в детском возрасте на территории Боснии и Герцеговины во время войны, обнаружена связь ПТСР с развитием субклинического атеросклероза (D. Vulic et al., 2012). Японские исследователи установили, что высокий уровень хронического эмоционального стресса у женщин и мужчин сопровождается значительным увеличением риска развития инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС) (Iso et al., 2002). Показано также, что выраженный хронический эмоциональный стресс приводит к снижению уровня выживаемости в популяции пациентов с ИБС (H. Nabi et al., 2013).

Украина по итогам конференции Европейских национальных координаторов Программы психического здоровья ВОЗ (г. Эдинбург, 2007) отнесена к странам, в которых система охраны психического здоровья слабо развита. Учитывая сегодняшнюю ситуацию в стране, особое внимание следует уделять оценке психосоциального состояния пациентов, особенно детей и подростков, беременных, лиц пожилого возраста, проживавших в зоне вооруженного конфликта на юго-востоке Украины. Врачи общей практики должны активно сотрудничать с психиатрами и участвовать в диагностике и лечении психических нарушений, чтобы научиться оказывать своевременную помощь пациентам с признаками хронического стресса. К числу важнейших задач украинского здравоохранения относятся обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи лицам, пострадавшим в ходе вооруженного конфликта на Юго-Востоке Украины, долгосрочный мониторинг и коррекция их состояния, диагностика стрессиндуцированных заболеваний и медико-социальная экспертиза.

Доктор медицинских наук, профессор Олег Созонтович Чабан (Украинский НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев) представил доклад «Психосоматика и качество жизни на примере заболеваний системы кровообращения».

— Сегодняшняя ситуация в Украине наглядно продемонстрировала необходимость тесного сотрудничества кардиологов и психиатров и дала толчок к реализации идеи мультидисциплинарных медицинских бригад. Согласно данным ООН, в Украине с начала конфликта в Донецкой и Луганской областях погибли более 6 тыс. человек, более 15 тыс. — получили ранения и около 7 тыс. человек стали инвалидами. Потеря близких, тяжелые ранения, необходимость искать убежища в других городах страны — это те стрессовые факторы, которые не могут не отразиться на здоровье участников АТО, членов их

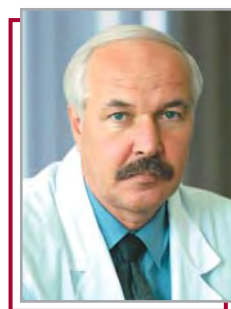


семей, мирных жителей Донбасса. С последствиями воздействия этих факторов в ближайшем будущем столкнутся не только медики, но и украинское общество в целом. Как показывают данные исследований, проведенных в США, среди лиц, принимавших участие в вооруженных конфликтах в Корее и Вьетнаме, уже после их возвращения к мирной жизни значительно возросла частота самоубийств, преступлений, серьезных семейных конфликтов.

Высокая частота психосоматических заболеваний, а также эмоциональные, тревожные расстройства — это неполный перечень тех проблем, которые будут иметь пациенты, обратившиеся к кардиологу, неврологу, гастроэнтерологу, семейному врачу с обычными на первый взгляд жалобами — повышением АД, расстройствами пищеварения, болью в области сердца, головной болью и др.

Сложность состоит в том, что психосоматические пациенты, количество которых значительно возрастет, к психиатру, как правило, не обращаются или обращаются в последнюю очередь. Поэтому кардиолог, невролог, гастроэнтеролог, семейный врач, обнаружив в анамнезе жизни пациента указания на перенесенный эмоциональный стресс, ПТСР, должен направить его к психиатру или медицинскому психологу, объяснив важность устранения последствий психической травмы в успешном лечении соматического заболевания, по поводу которого больной обратился за медицинской помощью.

Вопросам взаимосвязи стресса и ИБС было посвящено выступление **руководителя отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Михаила Илларионовича Лутая.**



— Вопрос взаимосвязи острого стресса и ухудшения течения ИБС изучены во многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях. Показано, что острый стресс вызывает ишемию у 30–60% пациентов с ИБС, обуславливает учащение эпизодов ишемии в 2 раза, а также снижает эффективность антиангинальной терапии.

Согласно данным эпидемиологических исследований, у пациентов с ИБС острый стресс может выступать в качестве триггерного фактора развития острого ИМ, сердечных аритмий и внезапной смерти. Доказано также, что хронический стресс, обусловленный низким социально-экономическим статусом отдельных лиц или слоев населения, способствует повышению кардиоваскулярного риска.

Не только стресс, но и депрессия может быть связана с повышенным риском клинической манифестации ИБС и неблагоприятным прогнозом заболевания. Увеличение риска развития или ухудшение течения ИБС на фоне депрессии обусловлено как патофизиологическими механизмами (эффекты, вызванные повышением симпатoadреналовой активности), так и поведенческими (нежелание принимать препараты, нарушение режима). Возможности воздействия на развитие и течение кардиоваскулярной патологии, связанные с успешной коррекцией психических расстройств, в настоящее время изучены недостаточно. Однако некоторые данные свидетельствуют в пользу того, что контроль стресса у пациентов, перенесших ИМ, может способствовать снижению риска смерти и частоты рецидивов ИМ. Таким образом, изучение связи стресса/депрессии с прогнозом больных ИБС — перспективное междисциплинарное направление, которое может значительно расширить наши представления о последствиях воздействия стрессовых факторов на СС-систему.

Руководитель отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Шумаков в докладе «Солдатское сердце: возможности кардиопротекции при посттравматическом стрессе» описал эволюцию понятия ПТСР и некоторые направления медикаментозной терапии этого расстройства.



— Характерный симптомокомплекс, включающий тахикардию, повышенный уровень тревоги и одышку, впервые был описан у солдат во времена гражданской войны в США (Да Коста, 1872). Данный синдром впоследствии обозначали как «солдатское сердце». В 1980 г. ПТСР впервые представлен в качестве клинического диагноза в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Позднее в исследованиях были получены данные, свидетельствующие о 4-кратном повышении уровня смертности у больных, перенесших острый ИМ, в первые 6 мес постинфарктного периода при развитии депрессивных состояний. Метаанализ, проведенный в 2002 г. по исследованию депрессии в качестве фактора развития ИБС у здоровых лиц, продемонстрировал повышение относительного риска приблизительно в 2,7 раза. В недавнем исследовании J.L. Kibler и соавт. (2014) показано, что ПТСР ассоциируется с увеличением риска развития метаболического синдрома на 41%, АГ — на 14,5%, а также сопровождается снижением вариабельности сердечного ритма (что служит доказательством повышения симпатической и угнетения парасимпатической активности), увеличением уровней провоспалительных цитокинов. Установлена также связь ПТСР с повышением частоты возникновения дислипидемий (R. Kanel, 2010), а в небольшом клиническом исследовании показана эффективность статинов в увеличении выживаемости участников боевых действий с ПТСР (A. Naser et al., 2011).

Профессор В.А. Шумаков рассказал о роли β-блокаторов в фармакотерапии ПТСР, озвучив данные клинических исследований, в которых была продемонстрирована эффективность пропранолола в устранении посттравматических симптомов. β-Блокаторы обеспечивают быстрое противотревожное, вегетостабилизирующее действие без седативного эффекта. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о наличии у пропранолола потенциального эффекта в отношении травмирующих воспоминаний. Как правило, β-блокаторы используют в комбинации с антидепрессантами. В настоящее время β-блокаторы назначают при ПТСР в качестве базисных препаратов, особенно при выраженных вегетативных расстройствах, однако существует потребность в дальнейшем изучении их эффектов в рамках масштабных контролируемых исследований.

«Психосоматические расстройства военного времени» — так назывался доклад заместителя директора по научной работе ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Натальи Александровны Маруты.



— В настоящее время к числу лиц с расстройствами психики и поведения, развившимися вследствие боевых действий на юго-востоке страны, относятся представители Вооруженных сил и Национальной гвардии Украины, военнопленные и заложники, родственники военнослужащих, бойцов Нацгвардии гвардии и лиц, взятых в плен, а также беженцы.

У лиц, принимавших участие в боевых действиях в рамках АТО, наиболее часто диагностируют следующие расстройства: острую реакцию на стресс (F43.0) — в 36,6% случаев, ПТСР (F43.1) — в 30,6% случаев; расстройства адаптации (F43.2) — 29,7%; органические аффективные и тревожные расстройства (F06.3, F06.4) — 1,6%; психотические расстройства (F20–F29) — 1,4%.

ПТСР в современных условиях наблюдается достаточно часто — в 38,8% случаев. Среди основных критериев диагностики ПТСР — экстремальность события; феномен «вторжения» (навязчивые и повторяющиеся воспоминания об экстремальных событиях, вызывающие тяжелые эмоциональные переживания; «флэшбеки»); поведение избегания; гиперактивацию (нарушение сна, раздражительность, трудности в концентрации внимания, гипертрофированная реакция, постоянное ожидание угрозы); длительность (1–6 мес); нарушение социального функционирования.

К наиболее распространенным типам ПТСР относятся: астенический (27%), тревожный (32%), дисфорический (21%) и соматоформный (20%).

Следует отметить частую коморбидность ПТСР. Среди наиболее распространенных сопутствующих ПТСР состояний выделяют биполярные нарушения, депрессию, расстройства вследствие злоупотребления психоактивными

веществами, психозы, расстройства личности, телесные повреждения с формированием хронической боли. В современных условиях ПТСР часто трансформируется в расстройства личности и обуславливает нарушение социального функционирования.

Ведение пациентов с психосоматическими расстройствами включает фармакотерапию, психотерапию и психообразование. К наиболее эффективным фармакологическим препаратам относятся анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотики, а также средства, улучшающие мозговой метаболизм. Среди психотерапевтических методик при ПТСР наиболее эффективно применяются поведенческая, когнитивная (или когнитивно-поведенческая) и психодинамическая. Основные методы психотерапевтического воздействия при расстройствах адаптации предусматривают проведение когнитивной терапии Бека, использование поведенческо-моделирующих техник, прогрессивной мышечной релаксации по Джекобсону. К психообразованию и семейной терапии относят информирование родственников о клинических проявлениях ПТСР, принципах поведения членов семьи, длительности и особенностях течения ПТСР и расстройствах адаптации.

В качестве основных шагов по улучшению организации медицинской помощи украинским пациентам с ПТСР (участникам АТО и перемещенным лицам — жителям Донецкой и Луганской областей) предложены улучшение межсекторального взаимодействия (Министерства обороны, Министерства внутренних дел, Службы безопасности Украины и других ведомств); организация системы оказания специализированной помощи путем использования существующих и создания новых структурно-организационных форм (отделений кризисной помощи, реабилитационных центров, отделений неврозов, телефонов доверия и т. д.); улучшение кадрового обеспечения за счет введения ставок практических психологов, врачей-психологов и социальных работников; привлечение общественных организаций и волонтеров; повышение качества подготовки специалистов.

Руководитель отдела дислипидемий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко выступила с докладом «Глобальный кардиометаболический риск».



— Следствием прямого воздействия стресса на систему кровообращения является повышение ЧСС, АД, уровня глюкозы в крови с дальнейшим потенцированием атеросклеротического поражения сосудов. Риск возникновения сахарного диабета 2 типа на фоне стресса возрастает в 4–9 раз, СС заболеваний — в 2–3 раза. Физиологический ответ организма на острый стресс проявляется выбросом гормонов стресса (адреналина и норадреналина), вызывающих реакцию fight or flight («борьба или бегство»). Воздействие хронических стрессоров сопровождается повышенной продукцией кортизола, адренокортикотропного гормона с активацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой оси, что обуславливает повышение аппетита с потреблением преимущественно жиров и сахаров, депонированием висцерального жира, снижением элиминации жиров, что приводит к избыточной массе тела и ожирению.

Стрессиндуцированные ожирение, гипергликемия и АГ — это основные пути потенцирования кардиометаболического риска в условиях стресса. Большое количество стрессиндуцированных факторов, воздействующих на современного человека, формирует плацдарм для активации СС-континуума с последующим развитием тяжелых осложнений.

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко рассказал, что изменения стратегии СС-профилактики на современном этапе обусловлены, в частности, определением новых факторов СС-риска, включая хронические стрессоры. Последние оказывают значительное влияние как на стиль жизни (курение, питание, употребление алкоголя, физическую активность), так и на патофизиологические механизмы развития ИБС с последующим комплексным потенцированием обострения течения этого заболевания.

Наиболее значимое воздействие на СС-систему при психоэмоциональных расстройствах оказывают следующие нейрогуморальные сдвиги: активация симпатической и торможение парасимпатической нервной



системы, дисфункция серотонинергической системы мозга и активности тромбоцитов в крови, увеличение продукции адренокортикотропного гормона и содержания кортизола в крови, активация метаболизма глюкозы в крови и кровотока в подкорковых структурах мозга. Депрессивные и тревожные расстройства, возникающие на фоне этих сдвигов, существенно влияют на прогноз пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Например, имеются данные об увеличении уровня смертности у лиц с ОКС и депрессиями. Коррекция тревожных и депрессивных расстройств у пациентов, перенесших тяжелые СС-события, сегодня является важным аспектом их ведения, влияющим на приверженность больных к длительной жизнеспасающей терапии и в целом на их стремление вернуться к активной жизни.

Руководитель отдела симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук», профессор Юрий Николаевич Сиренко в докладе «Стресс и артериальная гипертензия» отметил



повышенный интерес современной медицинской науки к проблеме влияния психоэмоционального стресса на СС-систему, что подтверждается рядом исследований, проведенных на протяжении последних лет. Так, в 2015 г. опубликованы результаты работ по изучению связи ПТСР с риском развития сердечной недостаточности у ветеранов США, по оценке риска

развития инсульта среди пациентов с ПТСР, роли вазоконстрикторных простагландин в развитии эндотелиальной дисфункции при острой стрессовой реакции. В последнее время все чаще звучит термин «стрессиндуцированная АГ», под которым подразумевают, как правило, транзиторное и лабильное повышение АД при воздействии психосоциальных факторов. К стрессиндуцированной АГ относят, например, т. н. АГ белого халата.

В лечении стрессиндуцированной АГ сегодня большое внимание уделяется немедикаментозной терапии — изменению образа жизни (отказ от курения, снижение массы тела, уменьшение потребления или отказ от алкоголя и соли, повышение уровня физической активности). Имеются данные о получении положительных результатов при обучении пациентов со стрессиндуцированной АГ психотерапевтическим методикам (аутогенным тренировкам, медитации), использовании медикаментозного сна и других методов, направленных на снижение влияния хронических стрессоров.

Член-корреспондент НАМН Украины, директор по научной работе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Василий Васильевич Лазоришинец отметил существенные достижения



в улучшении организации военно-полевой медицины и оказания медицинской помощи в зоне вооруженного конфликта на юго-востоке страны. Он призвал медицинских работников объединить усилия для разработки подходов к лечению острых и отдаленных последствий боевой психической травмы у участников АТО, механизмов их медико-социальной защиты и реабилитации. Для этого необходимо использовать весь потенциал междисциплинарного взаимодействия и накопленного научно-практического опыта.

В рамках конференции состоялось организационно-методическое совещание ведущих экспертов и главных специалистов (областных кардиологов и терапевтов) МЗ Украины, в ходе которого рассмотрены вопросы профилактики, лечения и реабилитации при ПТСР; актуальные проблемы реформирования в кардиологии в рамках концепции новой системы здравоохранения; вопросы фармакоэкономики и эффективности медицинского менеджмента. Особое внимание было уделено реформированию системы здравоохранения с созданием трехуровневой модели оказания медицинской помощи, в т. ч. высокоспециализированной кардиологической помощи.

Подготовила Наталья Очеретяная



Ю.Н. Сиренко

Какие были основания для проведения исследования ADVANCE-ON?

— Прежде всего, следует вспомнить, что в исследовании ADVANCE-ON принимали участие исключительно больные СД 2 типа. Особенностью этой группы пациентов является высокий риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений и смертности, который дополнительно еще больше возрастает при наличии сопутствующей АГ. У больных СД 2 типа с АГ на 57% выше риск развития любых СС событий, на 72% — риск смерти от любых причин, чем у пациентов с СД без АГ. При этом именно развитие макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и их последствия, является основной причиной смерти у 52-80% этих больных.

Главной целью многих многоцентровых международных исследований, которые инициируются и проводятся в настоящее время, является поиск эффективных стратегий снижения высокого СС риска и смерти. В то же время исследование ADVANCE-ON выделяется среди других своим масштабом, длительностью и результатами. В нем приняли участие более 8 тыс. пациентов с СД 2 типа из 175 клинических центров в 20 странах, которых наблюдали в течение 10 лет. Благодаря факториальному дизайну исследование ADVANCE-ON включало 2 ветви: антигипертензивную и сахароснижающую. В нашей беседе мы остановимся преимущественно на результатах антигипертензивной ветви.

Целью данной ветви исследования ADVANCE-ON было оценить, как назначение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла/индапамида (название препарата в Украине — Нолипрел® форте) с самого начала исследования повлияет на риск развития макро- и микрососудистых осложнений, СС и общую смертность у больных СД 2 типа в течение следующих 10 лет. При этом важно помнить, что эффективность Нолипрела форте в исследовании ADVANCE-ON оценивалась в сравнении с группой контроля, которая также принимала современную антигипертензивную терапию по выбору врача.

Результат назначения Нолипрела форте с самого начала исследования оценивали на протяжении 10 лет в 2 этапа: первые 4 года больных наблюдали в рамках рандомизированного контролируемого исследования ADVANCE, где пациентам исследуемой группы был назначен Нолипрел® форте, а контрольной группе — плацебо, и затем наблюдение за больными продолжили до 10 лет в условиях реальной клинической практики, когда пациенты обеих групп лечились одинаково.

Преимущества оригинальной комбинации периндоприла/индапамида стали очевидны исследователям уже через 4 года, когда в группе Нолипрела форте было получено достоверное снижение риска СС смертности на 18%, общей смертности — на 14% и на 21% — риска развития почечных событий по сравнению с группой контроля. Уже эти результаты, полученные в рамках исследования ADVANCE, доказали, что такая стратегия назначения оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) является очень эффективной и существенно улучшает результаты лечения больных СД 2 типа.

Такие результаты, полученные с оригинальной комбинацией периндоприла/индапамида, становятся еще более значимыми в перспективе того, что в большинстве исследований с участием больных СД 2 типа с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) не было получено достоверного снижения СС или общей смертности.

Наблюдение за пациентами (участниками

Результаты исследования ADVANCE-ON — 10 лет наблюдения с участием 8 494 больных СД 2 типа — впервые были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов в сентябре 2014 года. Представление этих данных вызвало огромный интерес мировой кардиологической общественности. О практическом значении результатов исследования ADVANCE-ON для лечения больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа рассказал руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

ADVANCE) продолжили до 10 лет в целом, но уже в условиях реальной клинической практики, поскольку продолжали оценивать то, как назначение Нолипрела форте с самого начала исследования повлияло на дальнейшее будущее больных СД 2 типа.

Какие главные результаты получены в исследовании ADVANCE-ON?

— Оценку результатов 10 лет наблюдения проводили по очень жестким конечным точкам: оценивали частоту развития СС и общей смертности. И были получены впечатляющие результаты: у больных, принимавших Нолипрел® форте с самого начала исследования, получено достоверное снижение риска СС смертности на 12% и риска общей смертности — на 9% (рис. 1).

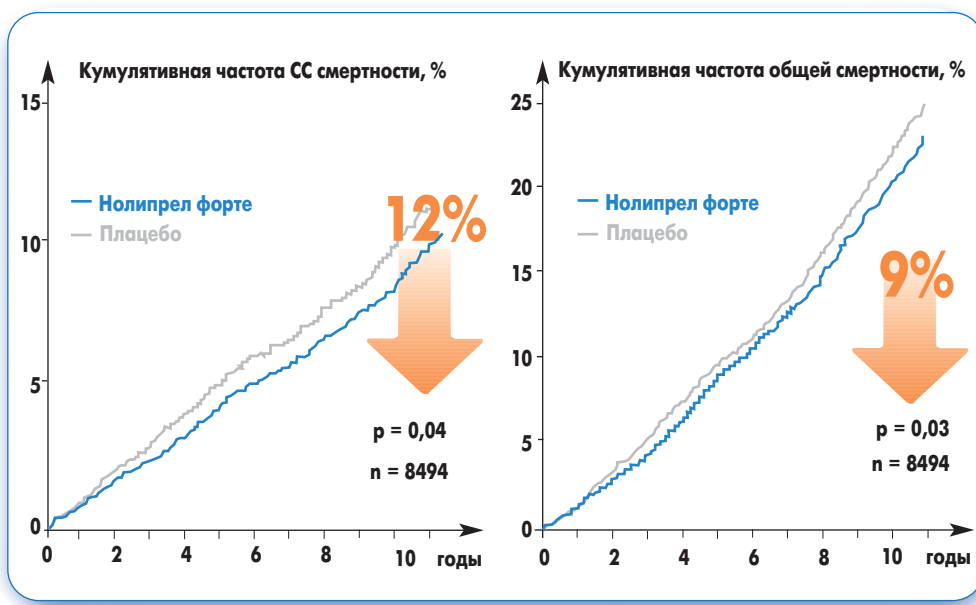


Рис. 1. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа в исследовании ADVANCE-ON

Важно, что даже при одинаковом уровне контроля артериального давления (АД) в обеих группах (137/74 — в группе Нолипрела форте и 138/75 — в группе сравнения) количество фатальных СС осложнений и смертность от любых причин были достоверно меньше именно в группе Нолипрела.

Эти результаты исследования ADVANCE-ON четко демонстрируют, что не только факт снижения АД важен, но от выбора антигипертензивного препарата больным СД 2 типа сегодня зависит их будущее на следующие 10 лет. Кроме того, важно, что чем раньше начато лечение, тем лучше результат.

Были ли продемонстрированы подобные результаты с другими антигипертензивными препаратами у больных СД 2 типа?

— Это важный вопрос. До исследования ADVANCE-ON мы располагали только данными 10-летнего наблюдения за 871 больным СД 2 типа в исследовании UKPDS. Это исследование имело похожий дизайн: контролируемую часть, где пациентам исходно назначали ИАПФ (каптоприл) или β-блокатор (атенолол), а в группе контроля — другие АГ препараты, и в дальнейшем наблюдение в условиях реальной клинической практики. В первые годы наблюдения, когда была разница в уровне АД между группами, было получено снижение риска развития осложнений и смерти из-за диабета, хотя достоверного снижения риска инфаркта миокарда и общей смертности получено не было. Когда после рандомизированной части пациенты продолжили наблюдение в условиях реальной клинической практики и исчезла разница в цифрах АД между группами, то исчезла и разница в частоте развития осложнений и смерти из-за диабета.

Вот почему результаты исследования ADVANCE-ON с Нолипрелом форте представили чрезвычайный интерес и стали очень важной новостью для ученых, поскольку они кардинально отличались от предыдущих результатов UKPDS с другой АГ терапией. В исследовании ADVANCE-ON убедительно продемонстрированы преимущества раннего назначения Нолипрела форте в снижении риска смертности у больных СД 2 типа в течение 10 лет наблюдения.

Мы убедились в том, что у пациентов с СД 2 типа может существовать в некотором роде «память», и если больных с самого начала весьма эффективно лечили оригинальной комбинацией

периндоприла/индапамида, и если через время часть пациентов перестала его принимать, эффект СС защиты продолжался до 10 лет. Это убеждает нас в необходимости инициировать данную АГ терапию как можно раньше для больных СД 2 типа.

Как бы Вы могли объяснить долгосрочные преимущества Нолипрела форте, полученные в исследовании ADVANCE-ON?

— На сегодняшний день нет абсолютно четкого объяснения, как с Нолипрелом форте удалось получить долговременную защиту до 10 лет. Крупные рандомизированные исследования, такие как ADVANCE, ADVANCE-ON, не дают нам никаких патогенетических объяснений, они показывают, правильная ли наша

уровень ниже 140/85 мм рт. ст. При этом основной вопрос: чем это делать? Какой АГ терапией? И результаты исследования ADVANCE-ON дали нам новое понимание важности как можно более раннего назначения наиболее эффективного АГ препарата и более эффективного контроля АД. Поскольку наш выбор определяет дальнейшее будущее больных СД 2 типа, как минимум, на следующие 10 лет.

Более того, принимая во внимание результаты разных исследований с различной АГ терапией, очевидно, что наибольшую эффективность в защите больных СД 2 типа от СС осложнений и смерти показала именно оригинальная комбинация периндоприла/индапамида. И те пациенты, которые с первого дня исследования ADVANCE-ON принимали именно Нолипрел® форте, получили все преимущества по защите от СС событий, и эта защита длилась 10 лет.

И если такие результаты были получены в крупном исследовании с участием тысяч больных СД 2 типа, то понятно, что каждый врач может получить аналогичный результат в своей практике, когда будет назначать такую же терапию.

Поэтому я считаю целесообразным назначение больным с АГ и СД 2 типа именно оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) с самого начала лечения.

Тем более, что данная комбинация также доказала свою высокую АГ эффективность. Например, в Украине было проведено открытое исследование ПРАКТИК с участием 762 больных с АГ и СД 2 типа. Средний уровень АД на момент включения в исследование составил 174/101 мм рт. ст., несмотря на принимаемую в 94% случаев какую-либо АГ терапию, в том числе комбинации с ИАПФ и БРА II. Когда всех больных перевели на прием фиксированной комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг, то уже через 1 неделю АД достоверно снизилось на 20/10 мм рт. ст. от исходных значений. К концу исследования, через 12 недель, АД снизилось на 45/21 мм рт. ст. в среднем, и 75% пациентов достигли АД менее 140/90 мм рт. ст.

Выводы

- Особенностью больных с АГ и СД 2 типа является высокий риск развития именно макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, которые и являются главной причиной смерти у этих пациентов.

- У больных с АГ и СД 2 типа необходимо как можно раньше отдавать предпочтение наиболее эффективным АГ препаратам с доказанной способностью снижать риск фатальных осложнений.

- Единственная АГ терапия, которая показала у больных СД 2 типа достоверное снижение риска СС и общей смертности в течение 10 лет наблюдения, — это оригинальная комбинация периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) в исследовании ADVANCE-ON.

- На сегодняшний день признано целесообразным назначение больным с АГ и СД 2 типа именно оригинальной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® форте) с самого начала лечения.

Подготовила Наталья Очеретяная

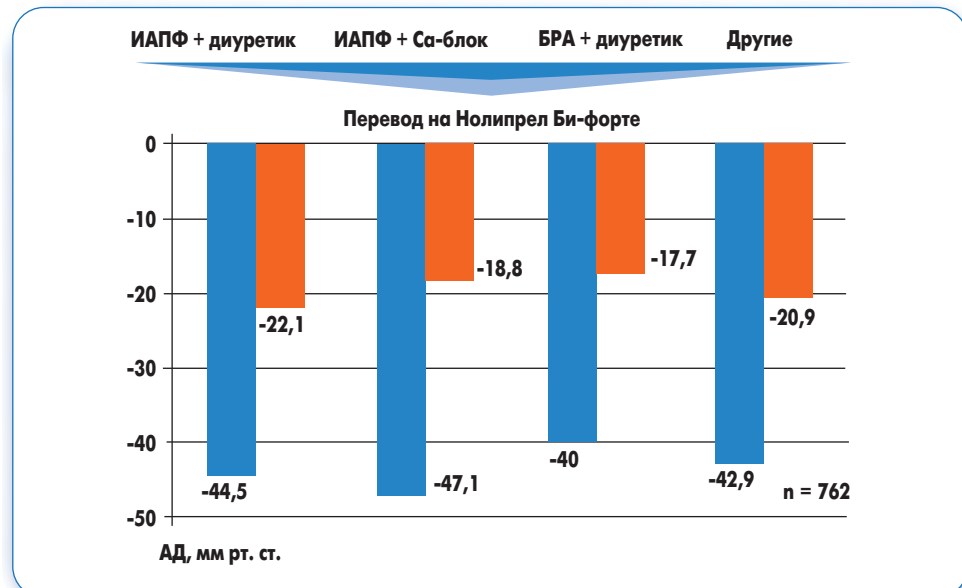


Рис. 2. Снижение АД при переводе на Нолипрел Би-форте у больных СД 2 типа, которые не достигли контроля АД при приеме других комбинаций в исследовании ПРАКТИК

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН **5** МГ/ИНДАПАМИД **1.25** МГ; ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН **10** МГ/ИНДАПАМИД **2.5** МГ

**...зависит будущее пациента
и СД 2 типа на следующие 10 лет**



Г.В. Дзяк, академик НАМН України, д.м.н., профессор; А.М. Василенко, д.м.н., профессор; В.А. Потабашний, д.м.н., профессор; С.А. Шейко, д.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Нейроциркуляторная дистония. Актуальные вопросы и ответы

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) – это полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежат расстройства нейроэндокринной регуляции с множественными и разнообразными клиническими симптомами, которые возникают и усугубляются на фоне стрессовых воздействий, но отличаются доброкачественностью течения и хорошим прогнозом. У больных с НЦД не развиваются кардиомегалия, тяжелые нарушения ритма сердца и сердечная недостаточность. Однако у пациентов с НЦД в значительной степени нарушается адаптация к меняющимся условиям внутренней и внешней среды, в связи с чем значительно снижается работоспособность. Это заболевание является типичным примером болезней адаптации по Г. Селье.

Распространенность НЦД достигает 30% в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний. НЦД шифруется как самостоятельная нозологическая единица по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодом F 45.3.

Патогенез НЦД схематически представлен на рисунке. Он отражает механизмы психосоматизации многих заболеваний, в том числе и НЦД. Сущность указанного процесса заключается в следующем. Каждый человек имеет много потребностей – быть сытым и здоровым, получать тепло от близких людей, пользоваться уважением в рабочем коллективе, иметь карьерный рост, любить и быть любимым и так далее. Если бы все функциональные потребности удовлетворялись, человек не имел бы никаких проблем и жил бы счастливо и долго. Но функциональные возможности человека ограничены, и наши потребности часто не удовлетворяются. Это порождает постоянную неудовлетворенность самим собой, обществом, системой и приводит к развитию хронического стресса. Качество жизни при этом значительно ухудшается, у человека могут развиваться неврозы, депрессия, вплоть до суицидального настроения. Выходить из хронического стресса ему помогает заложенная природой антистрессовая система – система психологической защиты. Природа наградила человека не только инфекционным иммунитетом, но и иммунитетом от хронических психических стрессов. Психологическая система защиты состоит из нескольких (больше 10) механизмов психологической защиты. Основной из них – это механизм вытеснения. К примеру, больной находится на лечении в онкологическом стационаре, рядом с ним в палате лежат пациенты с онкозаболеваниями. Он даже наблюдает, как отдельные его соседи по палате умирают, но человек искренне верит, что его это не касается, он лежит в этом стационаре потому, что здесь работают лучшие врачи, используется самая современная медицинская техника. Этот механизм вытеснения на уровне подсознания вытесняет у него мысли, что он такой же онкологический больной и тоже может умереть. Именно этот механизм психологической защиты помогает не впасть в депрессию и еще долго, а иногда до последних дней, жить не в стрессе, а в недопонимании своей трагической ситуации. Если мы в молодом и среднем возрасте забываем какую-то информацию, то это не означает, что у нас ранний склероз, это психологический механизм вытеснения защищает мозг от перегрузки, вытесняя менее важную или уже ненужную информацию, чтобы в памяти поместилась новая, более необходимая. В ночное время вытесняется бой настенных часов, шум автотранспорта и пр. Другие механизмы психологической защиты расчлениют сложную психологическую ситуацию на отдельные части, смещают акценты, переносят негатив на других, и все для того, чтобы человек вышел из состояния хронического стресса. Но психологическая защита, как и инфекционный иммунитет, с течением времени ослабевает, а затем и истощается. Тогда и начинается реализация психических расстройств в соматическую

патологию. Происходит активация вегетативной нервной системы. Существует два пути реализации этого процесса.

У тех людей, у которых исходно имеет место вегетативная дисфункция с преобладанием тонуса симпатической нервной системы, развиваются НЦД, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др.

У ваготоников чаще развиваются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический панкреатит, хронический колит и др.), они склонны к развитию бронхиальной астмы.

Классификация НЦД

В отечественной медицинской практике используется следующая классификация:

1. НЦД с гипертензивным синдромом;
2. НЦД с кардиальным синдромом: – кардиалгия; – аритмия.
3. НЦД с гипотензивным синдромом;
4. НЦД со смешанными синдромами.

Эту классификацию желателен дополнить ведущими этиологическими факторами и градацией НЦД по тяжести течения.

Какой термин более правильно отражает сущность заболевания?

Согласно МКБ-10 это заболевание называется «нейроциркуляторная астенія» (НЦА). Академик В.Н. Коваленко на одном из конгрессов кардиологов Украины предложил оставить прежнее название – НЦД, которое более привычно для практического врача, что и было поддержано ассамблеей.

Нельзя подменять термин «нейроциркуляторная дистония» на «вегетососудистая дистония» (ВСД). Согласно имеющимся классификациям ВСД является одним из ведущих синдромов НЦД и не трактуется как самостоятельная нозологическая единица. Термин «вегетососудистая дистония» (как синдром) часто используют врачи других специальностей: эндокринологи (диффузный токсический зоб дебютирует с ВСД), невропатологи, гастроэнтерологи, травматологи, когда ВСД развивается как осложнение основного заболевания.

Кто чаще болеет НЦД?

НЦД чаще заболевают женщины молодого и среднего возраста, которые длительное время подвергались психоэмоциональным нагрузкам, стрессам, имеющие хронические очаги инфекции, а также наследственную предрасположенность. Триггером часто бывает утрата близкого человека; распад семьи; крушение мечты детства, карьеры; операция; травма. После Чернобыльской катастрофы признана роль ионизирующей радиации в развитии НЦД, так как возникновение этого заболевания наблюдалось у большого количества ликвидаторов аварии.

Является ли НЦД исключительно функциональной патологией?

Однозначного ответа нет. Но при длительном течении НЦД по кардиальному

типу развивается миокардиодистрофия с соответствующими клиническими проявлениями и изменениями на ЭКГ. Объясняется такая клиническая ситуация активизацией нейрогуморальных факторов (гистамина, серотонина, калликреин-кининовой системы, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия и др.).

Как правильно шифровать НЦД?

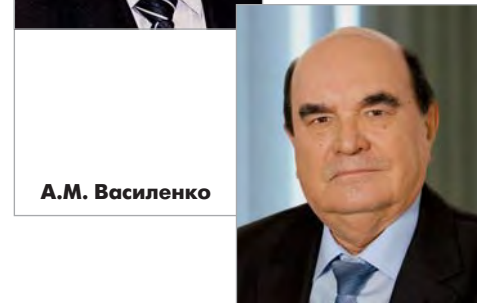
Согласно МКБ-10 НЦД имеет код F45.3 – НЦА. Этот шифр относится к рубрике психических расстройств. Считаем, что такое положение не полностью соответствует состоянию проблемы, так как согласно ему все больные с НЦД должны наблюдаться и лечиться у психиатра. Пациента с выраженными кардиальными, гиперкинетическими и другими проявлениями расстройств сердечно-сосудистой системы направить на лечение к психиатру не совсем логично. Психиатр должен вести учет заболеваемости по статистическим талонам. Практика передачи информации о наблюдении пациента у психиатра по месту работы, в медицинскую комиссию по выдаче водительского удостоверения обуславливает негативную поведенческую реакцию на предложение такой консультации. Все вышесказанное способствовало неофициальному переходу на код G 90.9, который подразумевает расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненного характера. Такое компромиссное решение устраивает и больного, и врача, однако этот код не отражает в полной мере сущность НЦД.

У кого из специалистов должен лечиться и наблюдаться больной с НЦД?

По нашему мнению, больной с НЦД должен лечиться и наблюдаться у семейного врача, который проводит комплексные обследования и, по возможности, верификацию диагноза. Осуществляется



Г.В. Дзяк



А.М. Василенко

дифференциальная диагностика с рядом заболеваний, сходных по клинической симптоматике, и назначается патогенетическая терапия. Пациентов с выраженными расстройствами сердечно-сосудистой системы (НЦД по кардиальному типу) необходимо консультировать у кардиологов (приказ МЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г.). Больных с выраженными астеническим, астеноневротическим синдромами необходимо консультировать у невропатолога; пациентов с выраженным депрессивным синдромом, фобическим состоянием, неврастением – у психиатра; больных с выраженными дыхательными расстройствами, признаками невротической астмы – у пульмонолога.

Как клинически проявляются наиболее часто встречаемые синдромы?

При кардиальном синдроме боли локализируются в прекардиальной области. Их интенсивность – от неприятных ощущений до мучительных страданий; кардиалгия всегда сопровождается страхом смерти. Оттенки боли самые разные: сжимающие, давящие, колющие и др. Боль может быть мигрирующей. Продолжительность боли может быть от нескольких секунд до многих часов и суток. Начало боли постепенное, реже приступообразное. У 6% больных с НЦД боль иррадирует в левую руку или лопатку, реже в шею. Возникновение боли чаще связано с переутомлением, физическим перенапряжением, изменением фронта погоды; в некоторых случаях – после приема алкоголя, при переносе тяжести в левой руке. Во время вегетативных кризов на фоне тахикардии и повышения систолического артериального давления (АД) кардиалгия всегда выражена.

В отличие от стенокардии боли возникают не во время физической нагрузки,

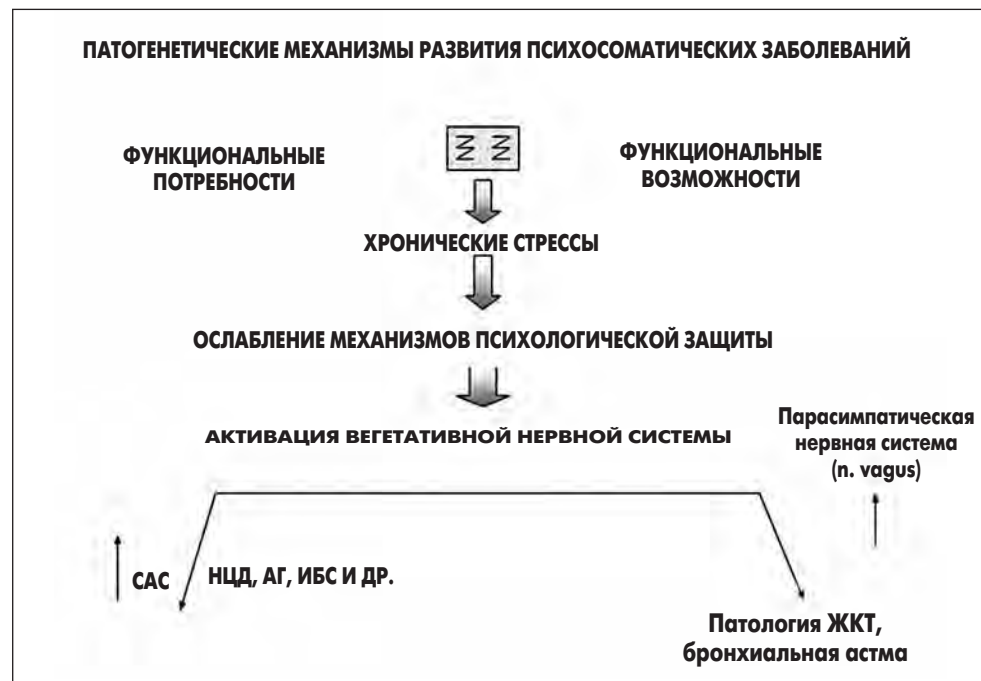


Рис. Патогенетические механизмы развития психосоматических заболеваний

а после нее. В подобных случаях рационально использовать анкету Роуза и задать больному следующие вопросы:

- Боль возникает на высоте физической нагрузки или через какое-то время после нее?
- Появляется ли у Вас боль при подъеме по лестнице или быстрой ходьбе?
- Останавливаетесь ли Вы во время появления болей или продолжаете идти?
- Как быстро исчезает боль в области сердца после прекращения физической нагрузки (в течение 5-10 мин или позже)?
- Применяете ли Вы нитроглицерин при появлении болей в области сердца, и какой наблюдается эффект?

У больных с НЦД ответы на перечисленные вопросы всегда отрицательные. С помощью этих вопросов желательно начинать дифференциальную диагностику с ИБС.

Механизмы возникновения кардиалгии у больных с НЦД

1. Кратковременные покалывающие боли в области сердца объясняются спазмом межреберных мышц слева и левого купола диафрагмы.
2. Длительные (многочасовые и суточные) боли объясняются миокардиодистрофией и гипокалиемией.
3. У отдельных пациентов боль локализуется за грудиной и купируется валидолом, нитроглицерином. У этих больных имеет место спазм коронарных артерий, но эта клиническая ситуация не относится к ИБС.

Следует напомнить, что примерно у 8% пациентов с НЦД интервал ST на ЭКГ может опускаться ниже изолинии на 1 мм, а у части больных регистрируется косовосходящая депрессия ST.

4. Триггером кардиалгии у лиц с НЦД являются миопатозы — болезненные мышечные уплотнения у левого края грудины. У этих больных можно местно применить перцовый пластырь, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), самомассаж, иглорефлексотерапию, а также обкалывание этих образований гипералгезии лидокаином, гидрокортизоном. После таких процедур кардиалгический синдром разрешается у подавляющего большинства пациентов.

У больных с НЦД в возрасте 50 лет и старше при выраженном кардиалгическом синдроме, который связан с физической нагрузкой и сопровождается нарушением процессов реполяризации по данным ЭКГ, необходимо исключить ИБС, используя современные нагрузочные пробы, а у отдельных больных — и проведение коронарографии.

До эры широкого внедрения коронарографии диагностические ошибки, связанные с гипердиагностикой стенокардии и инфаркта миокарда, были частым явлением (до 30%). В последние годы такие ошибки допускаются редко, но при наличии панических атак у пациентов встречаются и в настоящее время.

Тахикардальный синдром проявляется сердцебиением, нарушением ритма сердца. Сердцебиение у таких больных — это субъективное ощущение усиленного и учащенного биения сердца. Тахикардия чаще умеренная (до 100-110 ударов в 1 мин). У отдельных больных частота сердечных сокращений достигает 120-140 ударов в 1 мин, что требует назначения β-блокаторов. Тахикардия непостоянная, провоцируется физическими нагрузками, волнением, приемом пищи, гипервентиляцией, переходом из горизонтального положения в вертикальное. Часто регистрируется суправентрикулярная экстрасистолия. Пульс стоя на 20 ударов больше, чем лежа (у здоровых — на 10 ударов больше). На этом фоне умеренно повышается систолическое АД. В редких случаях у больных с НЦД и выраженным тахикардальным синдромом развиваются пароксизмы суправентрикулярной тахикардии и фибрилляции предсердий.

Гиперкинетический синдром проявляется стойкой тахикардией, длящейся в течение

нескольких месяцев и даже лет, учащенным пульсом, увеличением минутного объема крови, систолической АГ, усилением пульсации сонных артерий и систолическим шумом над верхушкой сердца.

Гиперкинетический синдром хорошо корректируется β-адреноблокаторами. У больных, которые плохо переносят β-блокаторы, можно применять верапамил или ивабрадин.

Синдром миокардиодистрофии. Для этого синдрома характерны: длительные (часами, сутками) ноющие, давящие боли в области сердца, некупирующиеся нитратами, ослабление тонов сердца, систолический шум над верхушкой сердца, низкий вольтаж зубцов R в стандартных отведениях, отрицательный зубец T в грудных отведениях ЭКГ, косовосходящее смещение интервала ST.

Астенический синдром — состояние, резко снижающее потенциал адаптационных возможностей организма и толерантность к физической нагрузке (по данным проб с дозированной физической нагрузкой).

Вегетативная дисфункция — полиэтиологический синдром, характеризующийся дисфункцией вегетативной (автономной) нервной системы, функциональными нарушениями со стороны практически всех систем организма (в основном сердечно-сосудистой), низкой устойчивостью к стрессовым ситуациям с расстройством гомеостаза и функциональными нарушениями.

ВСД является одним из ведущих синдромов при этом заболевании. Большинство клинических проявлений — нарушения терморегуляции, потоотделения, функции ЖКТ, мышечного тонуса; лабильность АД, пульса и другие — обусловлены этим синдромом.

Вегетативная дисфункция приводит к нарушению тонуса не только артерий, но и вен, что подтверждается энцефалографией. У молодых женщин по этой же причине часто развивается отечность нижних век. Периферическое нарушение венозного тонуса у женщин часто приводит к расширению вен нижних конечностей к вечеру.

Обморочные состояния у больных с НЦД развиваются в результате несовершенства регуляции венозного тонуса с перераспределением крови в депо брюшной полости и нижних конечностей. Уменьшение венозного притока крови обуславливает кратковременное уменьшение ударного объема крови и гипоксию мозга. Уровень АД не имеет существенного значения для развития синкопальных состояний.

Респираторный синдром. Дыхательные расстройства — яркое и почти обязательное явление. Проявляются они при волнении и физической нагрузке затрудненным вдохом, неудовлетворенностью вдохом, тоскливыми вздохами, больной жалуется на ощущение кома в горле, сдавление горла, боязнь задохнуться. Объективно: хрипы в легких не выслушиваются, выдох укорочен, нет форсированного выдоха, задержка дыхания снижена. У отдельных пациентов развивается невротическая астма с частотой дыхания до 40 в 1 мин при

полном отсутствии симптомов бронхиальной обструкции. Невротическая астма легко купируется внутримышечным введением раствора для инъекций.

Тревога — направленная в будущее отрицательная эмоция, сопровождающаяся ощущением неопределенной угрозы и имеющая целью подготовить организм к реакции «борьбы или бегства».

Симптомы тревожного расстройства
Тревожное расстройство всегда состоит из двух обязательных компонентов: психического и соматического.

Психические симптомы тревожного расстройства:

- тревога и беспокойство по мелочам;
- ощущение напряженности, скованности;
- неспособность расслабиться;
- невозможность сконцентрироваться;
- трудности с засыпанием;
- утомляемость;
- страхи и т.д.

Соматические симптомы тревоги:

- учащенное сердцебиение;
- приливы жара или холода;
- потливость;
- нехватка воздуха;
- боли в груди;
- тошнота, боли в животе;
- колебания АД и т.д.

Воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему

Прямое (патофизиологическое):

- активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- активация симпатоадреналовой системы;
- подавление активности серотонинергической системы.

Непрямое (поведенческое):

- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- несоблюдение диеты;
- снижение физической активности;
- социальная изоляция;
- некомплайентность.

Физикальные данные, характерные для больных с НЦД:

- гиперемия лица;
- потливость ладоней;
- стойкий дермографизм;
- конечности холодные, иногда бледноватые или синюшные;
- усиленная пульсация сонных артерий как проявление гиперкинетического синдрома;
- примерно у 50% больных определяется болезненность межреберных мышц (миопатозы) парастернально, чаще слева;
- у левого края грудины, в основании сердца часто выслушивается дополнительный тон в систоле, около 70% — систолический шум над верхушкой;
- пульс и АД лабильные, ассиметричные;
- примерно у трети больных при пальпации определяется разлитая болезненность в эпигастрии, иногда болезненность локализуется в точке желчного пузыря.

Имеется ли прямая патогенетическая связь НЦД с ИБС?

На этот вопрос однозначного ответа нет. Отдельные авторы считают, что

длительно существующая гиперсимпатикотония у больных с НЦД способствует трансформации НЦД в ИБС в пожилом возрасте. Однако главный патогенетический механизм развития ИБС — это дислипидемия, которая не является обязательным компонентом НЦД. Таким образом, нет оснований считать НЦД предшественником ИБС. Развитие последней у больных с НЦД наблюдается не часто.

При **дифференциальной диагностике НЦД с АГ** необходимо учитывать наследственную предрасположенность к НЦД и АГ. Для НЦД в отличие от АГ характерно:

1. Полисистемные проявления заболевания — тревога, нарушение сна, кардиофобия, астенизация, дыхательные расстройства и др.
2. АД не превышает 160/95 мм рт. ст., АГ асимметричная, лабильная.
3. При суточном мониторинге АД регистрируется неадекватный прирост АД в ответ на физическую нагрузку, высокая вариабельность АД.
4. АГ преимущественно систолическая.
5. Низкая толерантность к физической нагрузке.
6. Отсутствует гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), кардиомегалия.
7. Часто наблюдается субфебрилитет.
8. Часто развиваются вегетативные кризы.
9. Отсутствие изменений в лабораторных данных.
10. Отсутствие изменений на глазном дне.
11. Выраженная эффективность β-блокаторов в коррекции нейровегетативных синдромов.
12. Нет потребности в антигипертензивных средствах.

Дифференциальный диагноз НЦД с очаговой формой инфекционного миокардита (табл. 1)

Общие симптомы:

- кардиалгия;
- перебои в работе сердца;
- синусовая тахикардия, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия (Lown 1-2);
- нормальные размеры сердца и полостей.

Признаки, исключающие НЦД

1. ГЛЖ, увеличение размеров полостей сердца (по данным эхокардиографии).
2. ЭКГ — признаки крупноочаговых изменений:
 - блокада ветвей левой ножки пучка Гиса;
 - АВ-блокада 1-2 ст.;
 - желудочковая тахикардия;
 - постоянная форма фибрилляции предсердий;
 - горизонтальная и нисходящая депрессия ST на 2 мм и больше;
 - появление болей при нагрузочных пробах с характерными ишемическими изменениями на ЭКГ, исчезновение ложных ишемических изменений.
3. Признаки сердечной недостаточности
4. Биохимические отклонения от нормы, если они не объясняются наличием сопутствующей патологии.

Какая терапия больных с НЦД является патогенетической?

Патогенетической терапией НЦД является использование β-адреноблокаторов, так как у 96% больных основной патогенетический механизм — это гиперсимпатикотония. β-Блокатор должен быть максимально β₁-селективным, пролонгированного действия; обладать выраженным противоритмическим эффектом. Мы чаще используем бетаксолол, небиволол, биспролол. β-Блокаторы короткого действия, ранее широко применявшиеся при НЦД, не показаны для курсового лечения. Они используются только для купирования вегетативных кризов с выраженной гиперсимпатикотонией.

Примерно у 4% больных с НЦД основной причиной клинических проявлений является ваготония. Она проявляется гипотонией, брадикардией, астенией, обморочными состояниями. Патогенетическая

Продолжение на стр. 26.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика НЦД с очаговой формой инфекционного эндокардита		
Миокардит	Признаки	НЦД
Есть	Связь с инфекцией	Нет
Есть	Лихорадка, субфебрилитет	Нет
Есть	Полисистемные проявления заболевания	Нет
Часто	Снижение вольтажа зубцов R в стандартных отведениях ЭКГ, АВ-блокада 1-2 ст.	Нет
Часто	Нарушения реполяризации по данным ЭКГ	Нет
Положительный	Индекс противовоспалительного ответа по данным лабораторных тестов	Отрицательный
Нет	Болезненность вегетативных точек прекардиальной области, миопатозы	Имеются
Да	Эффективность НПВП	Нет

Г.В. Дзяк, академик НАМН України, д.м.н., профессор; А.М. Василенко, д.м.н., профессор; В.А. Потапашний, д.м.н., профессор; С.А. Шейко, д.м.н., ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Нейроциркуляторная дистония. Актуальные вопросы и ответы

Продолжение. Начало на стр. 24.

терапия этих пациентов должна включать лекарственные средства, обладающие ваголитическим действием, — препараты белладонны. Все остальные группы препаратов (нейролептики, ноотропы, спазмолитики, сосудистые препараты) являются вспомогательными. В первую очередь необходимо назначать патогенетическую, а не симптоматическую терапию. Патогенетическая терапия проводится длительно — до наступления ремиссии заболевания.

Положительный эффект обеспечивают психотерапия и различные методы психорелаксации. Не следует спешить с назначением психотропных препаратов.

Тяжесть состояния больных с НЦД во многом зависит от выраженности кардиальных синдромов и частоты вегетативных кризов (В.Н. Коваленко, 1989).

Легкая форма НЦД характеризуется небольшой длительностью заболевания (до 5-7 лет), незначительно выраженными кардиальными синдромами, отсутствием вегетативных кризов, сохраненной толерантностью к физической нагрузке (по данным проб с дозированной физической нагрузкой). Больные не нуждаются в медикаментозной терапии.

НЦД средней тяжести — длительность заболевания до 10 лет; характеризуется полисистемными проявлениями болезни, выраженными кардиальными синдромами, редкими вегетативными кризами; толерантность к физической нагрузке снижена на 30%. Пациенты нуждаются в медикаментозной терапии, а на время вегетативных кризов — в амбулаторном лечении с освобождением от работы на 3-5 дней.

Тяжелая форма НЦД развивается у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, проявляется резко выраженными кардиальными и астеноневротическим синдромами. Имеются признаки миокардиодистрофии. Часто возникают вегетативные кризы. Толерантность к физической нагрузке снижена на 50% и больше. На время кризов пациенты трудоспособного возраста нуждаются в стационарном лечении сроком 7-14 дней с последующим долечиванием в амбулаторных условиях (5-10 дней). Неработающие больные могут лечиться амбулаторно, если позволяет состояние их здоровья.

К основным группам препаратов, используемых для лечения НЦД, относятся: β-блокаторы, холинолитики, транквилизаторы бензодиазепинового ряда, нейролептики, анксиолитики, антидепрессанты, ноотропы, сосудистые препараты. Могут применяться фитопрепараты и гомеопатические средства.

Клинико-патогенетические формы вегетативных кризов при НЦД:

- симпатoadренaловый;
- вагоинсулярный;
- истероподобный;
- вестибулопатический;
- мигренеподобный.

Лечение вегетативных кризов включает следующие препараты и мероприятия:

Симпатoadренaловый вегетативный криз:

- горизонтальное положение больного;
- психотерапия.

- β-блокатор короткого действия в индивидуально подобранной дозе. У отдельных больных лучший эффект обеспечивает верапамил per os или внутривенно;
- валокардин;

- винпоцетин;
 - дротаверин;
 - метоклопрамид при рвоте.
- Вагоинсулярный вегетативный криз:**
- вертикальное положение больного;
 - психотерапия;
 - дыхательная гимнастика;
 - вегетостабилизатор (Тонгинaл) по методике быстрого насыщения;
 - глюкоза в/в;
 - крепкий сладкий чай;
 - транквилизатор;
 - холинолитик;
 - кофеин, настойка женьшеня;
 - симпатомиметик;
 - при вестибулярных расстройствах (тошнота, головокружение) — циннаризин.

Задача семейного врача — составить список необходимых для купирования

Существуют ли критерии оценки эффективности лечения НЦД?

— Да, такие критерии существуют. Это отсутствие вегетативных кризов и повышение толерантности к физической нагрузке.

Какие имеются правовые основы определения нетрудоспособности у больных с НЦД?

В Днепропетровской области кафедрой медико-социальной экспертизы Днепропетровской медицинской академии разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Украины (2008 г.) «Орієнтовні терміни тимчасової непрацездатності при основних нозологічних формах захворювань і травм» (табл. 2).

Наименование заболевания по МКБ-10	Код по МКБ-10	Особенности клинического течения заболевания	Амбулаторное лечение	Стационарное лечение	После стационарного лечения	Весь срок нетрудоспособности	Примечание
Синдром вегетативной дистонии	G 90	Впервые возникшие кризы	3-5			3-5	
		Кризы средней тяжести	5-15 или→	7-14	5-10	12-24	Необходимо трудоустройство с соответствующими условиями труда

вегетативного криза медикаментов для конкретного больного (для формирования личной аптечки), а также обучить его правилам самопомощи. Пациенты с НЦД охотно соглашаются самостоятельно купировать кризы — в этих случаях они чувствуют себя более защищенными в период ожидания бригады скорой помощи. Значительная часть таких больных может обходиться без экстренной медицинской помощи. При таком подходе купирование криза начинается вовремя и всегда бывает более эффективным.

На сегодня проблема лечения НЦД является крайне актуальной, учитывая растущую стрессовую нагрузку на человека в современном обществе и роль этого заболевания в снижении работоспособности и адаптационных возможностей. Прошли те времена, когда диагноз НЦД называли «дежурным» или заболеванием «для военкомата». Но не пришли еще те времена, когда на все актуальные вопросы в области НЦД мы имеем исчерпывающие ответы, а врачи-интернисты и пациенты в этом очень нуждаются.

3v

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

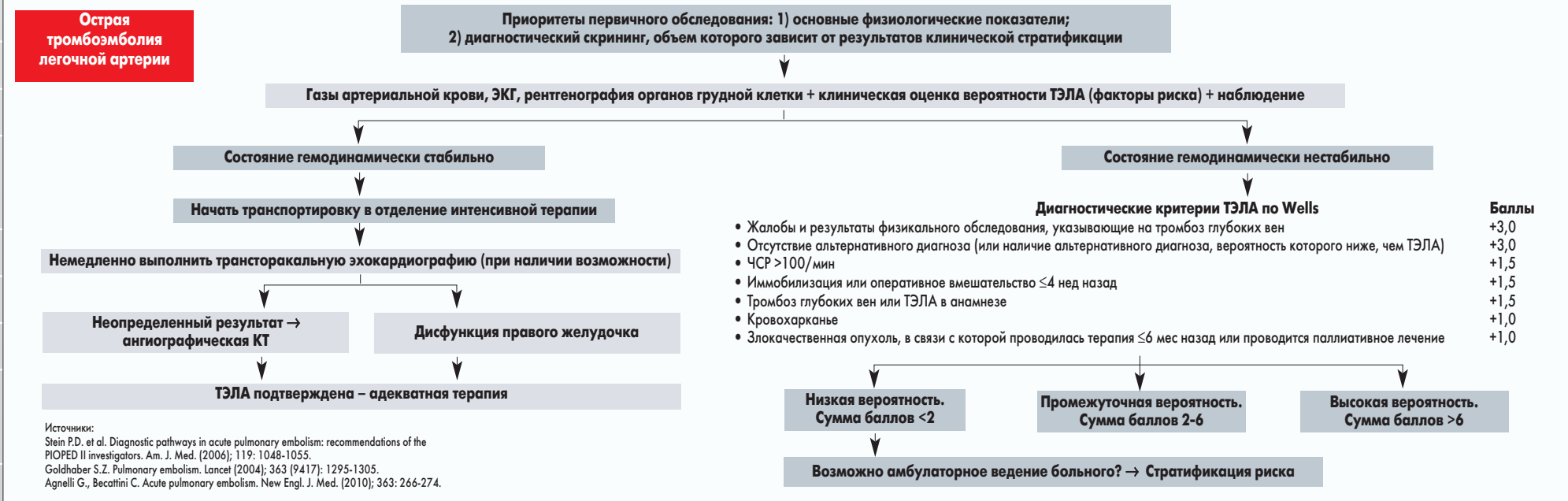
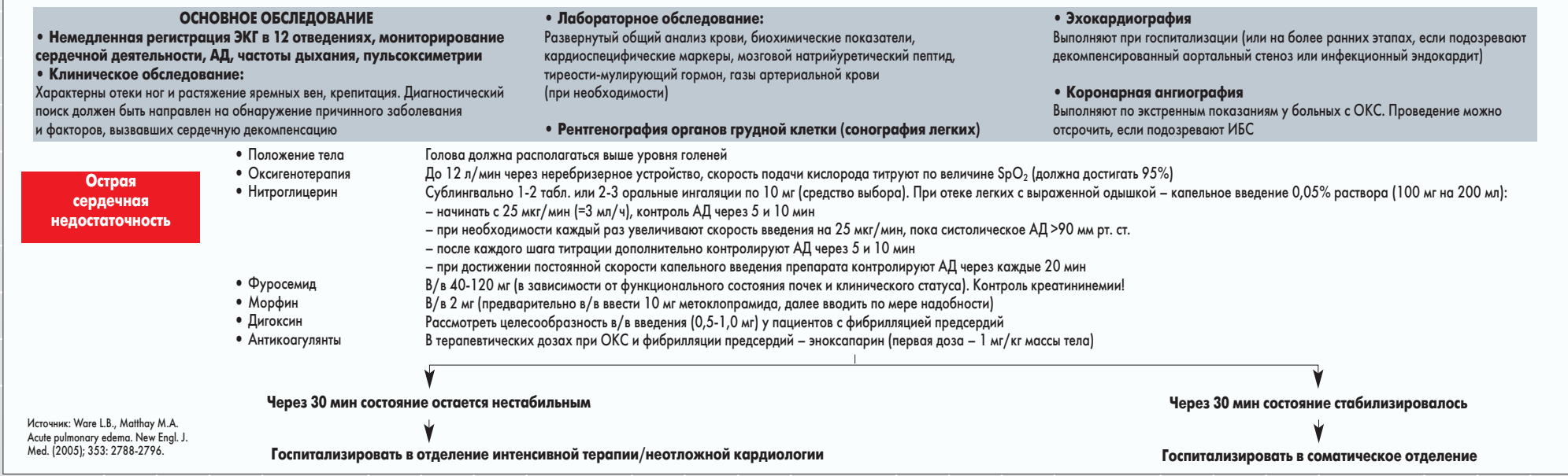
Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати – 300,00 грн

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) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com



Роль снижения гиперсимпатикотонии

Одним из механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) является повышенная активация симпатической нервной системы (СНС). Преобладание этого механизма в патогенезе АГ нередко становится причиной развития резистентности к антигипертензивной терапии (АГТ). В таких ситуациях особое значение приобретает включение в комплексную АГТ препаратов центрального действия с целью снижения активности СНС и обеспечения дополнительного антигипертензивного эффекта.

О взаимосвязи симпатической гиперактивности и АГ, о том, в каких ситуациях в схему АГТ следует включать препараты центрального действия и как правильно сделать выбор среди представителей этой группы, рассказывают ведущие украинские ученые-кардиологи.

Профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия», доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль:



— Несмотря на признание в конце 80-х гг. прошлого столетия нейрогуморальной теории развития АГ с доминированием изменений ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), представления об АГ как неврозе высших сосудодвигательных центров, ведущем к возрастанию симпатической активности и изменению (гипертрофии и склерозу) меди сосудистой стенки, не потеряли своего значения.

Согласно современным представлениям основными патогенетическими механизмами активации СНС при АГ являются гипертрофия гладкомышечных клеток и медиального слоя стенки сосудов мышечного и мышечно-эластического типа; изменение содержания эластина и коллагена в сосудистой стенке; изменение функций эндотелия и базальной мембраны сосудов.

Известно также, что изменения в медиальном слое сосудистой стенки на фоне АГ возникают несколько раньше, чем таковые в комплексе интима-медиа (КИМ). Таким образом, одним из патогенетических подходов, способствующих уменьшению гиперсимпатикотонии при АГ, является влияние на процесс ремоделирования артерий, а именно на медиальный слой сосудистой стенки на ранних этапах развития АГ. Соответственно, способность препятствовать ремоделированию меди является одним из критериев при выборе препарата центрального действия для проведения медикаментозной терапии у больных АГ с повышенной активностью СНС.

Другими важными критериями выбора являются наличие выраженного антигипертензивного эффекта и высокая безопасность. Кроме того, ввиду частой встречаемости компонентов МС (абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена) у пациентов с АГ и гиперактивностью СНС препарат должен обладать как минимум метаболической нейтральностью.

В свое время появление селективных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов, обладающих благоприятным профилем переносимости, привело к настоящему ренессансу антигипертензивных препаратов центрального действия после периода

забвения, которое было связано с высокой частотой побочных эффектов, характерной для представителей первого поколения клонидина и резерпина. Селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидин (Физиотенс) хорошо изучен в клинических исследованиях. Особенно ценным в его действии является параллельное и сбалансированное снижение периферического сосудистого сопротивления, уровня систолического и диастолического артериального давления — АД (B.J. Materson, 2011).

Накопленные данные литературы свидетельствуют о низкой частоте побочных эффектов на фоне терапии моксонидином и его хорошей переносимости при длительном применении. Моксонидин обладает низким сродством к α₂-адренорецепторам (в отличие от клонидина и метилдопы), благодаря чему сухость во рту возникает гораздо реже. Кроме того, его применение не сопряжено с синдромом отмены.

В силу множества клинических преимуществ именно моксонидин (Физиотенс) был выбран нами для того, чтобы изучить возможности влияния на активность СНС в лечении АГ в собственном исследовании. В одноцентровом испытании, проведенном в г. Днепропетровске, с участием женщин с недлительно существующей (но не менее 2 лет) АГ 1-2 степени без признаков сосудистого атеросклероза, изучали влияние моксонидина на процесс ремоделирования сосудов, сердца. Как и ожидалось, исходно у всех пациенток с АГ было изменено соотношение компонентов КИМ в сонных артериях (по результатам ультразвукового исследования): отмечалось изменение медиального слоя сосудистой стенки при сохранении нормальной толщины КИМ.

В этом исследовании добавление моксонидина к стандартной АГТ приводило не только к дополнительному снижению уровня АД и в некоторой степени ЧСС, но и к уменьшению толщины меди, а также массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) через 12 мес лечения. В группе стандартной терапии, несмотря на снижение АД, не было отмечено влияния на вышеперечисленные показатели, более того, у этих пациентов наблюдалась тенденция к увеличению ММЛЖ и толщины КИМ (рис. 1) к концу срока наблюдения. Анализ динамики показателей жесткости и эластичности стенки сонных артерий продемонстрировал, что терапия моксонидином способствовала также некоторому снижению жесткости и существенному увеличению растяжимости сосудистой стенки (рис. 2). Через 12 мес лечения отмечена нормализация диаметра сонных артерий. В группе контроля изменение этих показателей, особенно растяжимости сосудистой стенки, было менее выражено.

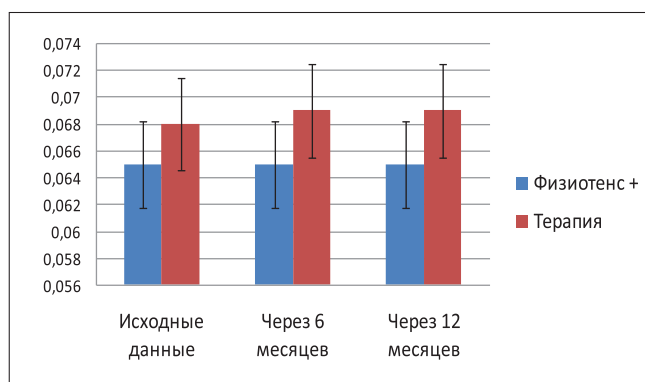


Рис. 1. Изменение комплекса интима-медиа за периоды наблюдения

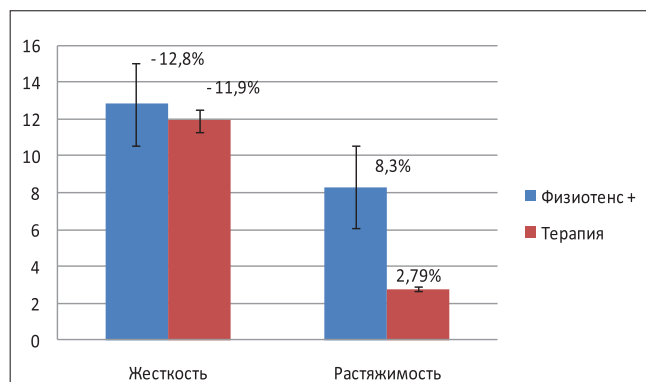


Рис. 2. Динамика показателей жесткости и растяжимости сонных артерий

Качество жизни пациенток до и после лечения оценивали с помощью шкалы EQ-5D, которая позволяет определить возможность выполнения обычной повседневной деятельности и сохранения социальной активности, наличие боли или дискомфорта и отдельных психологических проблем. Для оценки эмоционального состояния использовали шкалу тревоги Гамильтона. Согласно полученным данным показатели качества жизни на фоне применения моксонидина улучшались уже через 6 мес приема препарата; через 12 мес у пациентов в группе моксонидина были достигнуты лучшие результаты по сравнению с группой стандартной терапии. Снижение уровня тревоги через 12 мес также было более выраженным в группе моксонидина.

Полученные данные позволили сделать вывод, что терапия моксонидином (независимо от уровня снижения АД) дозозависимо уменьшает ремоделирование сосудистой стенки за счет влияния на ее медиальный слой, увеличивает эластичность сосудов, положительно воздействует на процесс ремоделирования сердца.

Моксонидин продемонстрировал хорошую переносимость и благоприятное влияние на качество жизни и эмоциональный фон больных с АГ.

На основании этого можно рекомендовать раннее включение моксонидина (Физиотенса) в комплексное лечение АГ у пациентов с гиперактивностью симпатоадреналовой системы для торможения процессов ремоделирования сосудистой стенки.

Известно, что состояние инсулинорезистентности является главным патогенетическим механизмом развития АГ в составе МС и этот механизм контролируется имидазолиновыми рецепторами. Таким образом, назначение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина является патогенетически обоснованным подходом в лечении пациентов с резистентной АГ и неблагоприятным метаболическим профилем, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом.

Руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко:



— Словосочетание «кардио-метаболический риск», которое означает совокупность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, используется почти так же часто, как и привычный нам термин «сердечно-сосудистый риск». Это связано с широкой распространенностью компонентов МС (нарушений липидного, углеводного обмена, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности) в популяции кардиологических пациентов. Сочетание метаболических нарушений и факторов сердечно-сосудистого риска обуславливает высокий кардиометаболический риск. Например, наличие МС у больных с АГ ассоциируется с увеличением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти от всех причин. Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с гиперхолестеринемией и МС даже без клинической манифестации ИБС сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE превышает 10%.

Достаточно давно было показано, что активация СНС так или иначе связана с развитием МС. Гиперсимпатикотония неизменно сопутствует ожирению, и это связано с тем, что основные

В лечении артериальной гипертензии

факторы, продуцируемые жировой тканью (лептин, инсулин, свободные жирные кислоты), способствуют активации СНС. Инсулинорезистентность, ассоциирующаяся с ожирением, усугубляет реакции, вызванные активацией СНС. В то же время активация СНС является патогенетическим звеном развития инсулинорезистентности.

Таким образом, при назначении АГТ пациентам с высоким кардиометаболическим риском следует помнить о важности воздействия на все факторы, включая гиперактивацию СНС. Безусловно, лечение АГ необходимо начинать с блокады RAAS в соответствии с современными европейскими рекомендациями. Однако существует большое количество пациентов, нуждающихся в дополнительном назначении препаратов центрального действия для снижения активности симпатoadренальной системы. На возможность применения лекарственных средств этой группы в терапии АГ указывается в последней версии рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества гипертензии (ESC/ESH, 2013).

К числу лиц, у которых применение препаратов центрального действия может принести дополнительную пользу, относятся женщины с АГ в перименопаузальном возрасте, поскольку дефицит эстрогенов тесно связан с повышением симпатического тонуса. Напомню также, что у пациенток в перименопаузе увеличивается распространенность компонентов МС, в частности абдоминального ожирения, что также является аргументом в пользу назначения моксонидина в качестве дополнительного средства к стандартной АГТ.

Эффективность данного лекарственного препарата у пациентов с неконтролируемой АГ и ожирением продемонстрирована в обсервационном проспективном исследовании (Abellan et al., 2005), результаты которого показали, что добавление моксонидина в дозе 0,4 мг/сут к стандартной АГТ на протяжении 6 мес приводило к снижению систолического и диастолического АД в среднем на 23 и 12,9 мм рт. ст. соответственно и уменьшению индекса массы тела.

Моксонидин можно назначать в комбинации с антигипертензивными препаратами других групп, при этом переносимость терапии не ухудшается. Это показано, в частности, в исследовании TOPIC (Великобритания), в котором изучалась эффективность моксонидина в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором АПФ эналаприлом, антагонистом кальция амлодипином и диуретиком гидрохлортиазидом. В исследовании продемонстрирована хорошая клиническая эффективность моксонидина как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами; максимальный гипотензивный эффект достигался при приеме в комбинации с антагонистом кальция амлодипином. В ходе наблюдения отмечена низкая частота побочных эффектов на фоне использования моксонидина.

В рамках собственного исследования мы изучали влияние моксонидина на инсулинорезистентность у женщин в перименопаузальном возрасте. Как показали его результаты, у пациенток, принимавших моксонидин на протяжении 3 мес наблюдения, снижались значения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровень глюкозы крови. В то же время в группе сравнения, участницы которой получали бета-блокатор атенолол, эти показатели повысились. В конце срока наблюдения у значительной части больных в группе терапии моксонидином отмечено восстановление чувствительности к инсулину, тогда как в группе атенолола увеличилось количество пациенток с инсулинорезистентностью. Замена по истечении 3 мес атенолола на моксонидин сопровождалась нормализацией индекса НОМА-IR

и исчезновением признаков инсулинорезистентности на фоне сохранения нормальных уровней АД.

И наши данные, и итоги зарубежных исследований позволяют сделать вывод, что снижение выраженности гиперинсулинемии на фоне терапии моксонидином происходит за счет уменьшения симпатической активации и иллюстрируют значимость этого механизма. Способность моксонидина снижать инсулинорезистентность способствует реализации органопротекторных эффектов АГТ и уменьшению сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ и МС.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

• Активация симпатoadренальной системы играет важную роль в патогенезе АГ. Ее снижение — патогенетический подход в комплексном лечении пациентов с АГ.

• Моксонидин (Физиотенс) обладает уникальным механизмом действия, направленным на снижение центральной активации регуляции АД.

• Селективность воздействия на I_1 рецепторы определяет многие положительные качества моксонидина, такие как влияние на сопутствующие факторы риска — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертрофию левого желудочка, ремоделирование сосудов.

• Моксонидин может более широко применяться в терапии АГ на ранних этапах ее развития, особенно у пациентов с высокой вероятностью гиперактивности СНС (при постоянном воздействии стрессовых факторов, наличии МС, сахарного диабета, повышенной вариабельности АД).

• Терапевтическая доза моксонидина в большинстве ситуаций составляет 0,2-0,4мг/сут, в ряде случаев она может быть увеличена до 0,6 мг/сут.

Подготовила **Наталья Очеретяная**




Физиотенс

Моксонидин

В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АГ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ И НАДЕЖНО КОНТРОЛИРУЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹⁻⁵




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 имидазольных 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 покое 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 – тяжелой почечной недостаточностью. Побочные реакции. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, головокружение, астению 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-II степени, тяжелой наджелочковой 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 прекращать 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 Физиотенса с трициклическими антидепрессантами. Моксонидин может усиливать седативный эффект трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных препаратов, бензодиазепинов при одновременном применении. Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация предназначена для специалистов и распространяется 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 Лабтораториз ГмбХ» в Украине по телефону + 380 44 496 60 80 (круглосуточно).

1. Abellan J. et al. Kidney International. 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенс. 3. Fenton C., Keating G. M., Lyseeng-Williamson K.A. Drugs 2006; 66 (4): 477-496. 4. Farsang C. J. Clin. Basic. Cardiol. 2001; 4: 197-200. 5. Waters J. et al. J Clin Basic Cardiol 1999; 2: 219-24.

АГ – артериальная гипертензия

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабтораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

PR-UA-PHY-01(01/15)



Abbott
A Promise for Life

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином¹

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином¹

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

Обери ЕЛІКВІС® – інгібітор Ха фактора, що продемонстрував краще зниження ризику інсульту / системної емболії із значно нижчим ризиком великих кровотеч порівняно із варфарином.¹

ЕЛІКВІС® (апіксабан): прямий інгібітор фактора Ха для перорального прийому, показаний для профілактики інсульту і системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НКФП), які мають один або більше факторів ризику, таких як раніше перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака, вік понад 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптомна серцева недостатність (клас NYHA >II).¹

Література:

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у blisterі, по 2 blisterі або по 5 мг по 6 blisterів у паці з картоном.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких мають місце один або більше факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥ 75 років і старше, гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). **Протипоказання.** Піренчутливості до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. **Побічні реакції.** Загальними небажаними реакціями були носова кровотеча, запобігання, гематомы, крововиливи у око та шлунково-кишкова кровотеча. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування.** Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпека застосування Еліквіс дітям до 18 років не встановлена. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками важкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. Відомого антитоду до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам, при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно CYP3A4 та P-гп або інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-гп може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. **Фармакологічні властивості.** Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначений для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбину та формуванню тромба. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Регістраційні посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014.

Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий

Среди всех причин развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) особое место занимает фибрилляция предсердий (ФП) как главный источник кардиоэмболических инсультов. У пациентов с ФП внутрисердечная гемодинамика изменяется таким образом, что создается турбулентное движение крови в левом предсердии, предрасполагающее к формированию тромбов. В дальнейшем эти тромбы могут с током крови попадать в большой круг кровообращения, препятствуя кровотоку в артериях и вызывая инфаркты различных органов, в том числе головного мозга.

Все формы ФП (постоянная, пароксизмальная, персистирующая) являются серьезными факторами риска как первичного, так и повторного ОНМК.

Среди всех больных с ФП лица с перенесенными ОНМК или транзиторной ишемической атакой в анамнезе имеют наибольший относительный риск (ОР) инсульта — 2,5. Выявлено, что ОНМК, развившиеся на фоне ФП, протекают, как правило, тяжелее, чем ОНМК, возникшие вследствие других причин. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом функциональные нарушения, такие как афазия, парез, нарушения глотания и т.п., в течение 3 мес после события наблюдаются чаще, чем при инсультах другой этиологии.

Уже на протяжении длительного времени «золотым стандартом» профилактики ОНМК у пациентов с ФП является назначение препаратов группы антагонистов витамина К (ABK), в частности варфарина.

Согласно последним обновлениям как отечественных, так и зарубежных (американских, европейских) рекомендаций, назначение непрямых антикоагулянтов показано всем пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений — с суммой баллов ≥ 2 по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс IB). Однако, несмотря на высокую профилактическую эффективность варфарина, его длительное амбулаторное применение сопряжено с рядом технических трудностей, часто значительно снижающих эффективность и безопасность терапии. Выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина зависит как от соблюдения правил назначения препарата, так и от характеристик пациента. Варфарин имеет очень узкое терапевтическое окно, которое определяется уровнем международно-нормализованного отношения (МНО) с целевым значением 2,0-3,0. Контроль данного показателя необходимо производить регулярно (с периодичностью 4-6 нед), а при подборе дозы — до нескольких раз в неделю, что для многих пациентов, особенно пожилых, затруднительно. Кроме того, на активность варфарина влияют не только различные лекарственные препараты, но и продукты питания (пища, богатая витамином К; биологически активные добавки), алкоголь.

На сегодняшний день известен ряд генетических мутаций (CYP2C9, VKORC1), которые изменяют (повышают или снижают) чувствительность пациента к варфарину, что затрудняет титрование и поддержание терапевтической дозы. Отечественными исследователями было установлено, что носительство аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 сопряжено со снижением скорости элиминации варфарина.

При этом необходимо назначение более низкой поддерживающей дозы, так как частота геморрагических осложнений на фоне терапии в этой популяции была достоверно выше, чем у пациентов, у которых эти аллели отсутствовали. Развитие некоторых сопутствующих заболеваний (диарея, диспепсия и мальабсорбция, снижение функции печени, почек, злокачественные новообразования) также влияет на активность варфарина и требует более частого определения МНО и коррекции дозы. В результате в процессе подбора правильной дозы ABK может возникнуть ряд проблем: технические сложности (невозможность регулярного контроля МНО, коррекции дозы ABK в связи с отсутствием оборудования, квалифицированного специалиста), неспособность (в силу пожилого возраста и снижения когнитивных функций) или нежелание пациента. В связи с этим у большого количества больных, которым назначен варфарин, уровень МНО нестабилен, с частыми изменениями как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Следствием этого является резкое снижение профилактической эффективности препарата (при МНО <2,0) или же увеличение риска развития геморрагических осложнений (при МНО >3,0).

Было установлено, что недостаточный контроль за антикоагулянтной терапией приводит к увеличению риска ОНМК — чем меньше времени МНО у пациента находится в пределах целевых значений (2,0-3,0), тем больше вероятность развития у него инсульта.

Особое значение имеет повышение риска кровотечений на фоне приема ABK. Даже при правильном подборе дозы препарата и поддержании МНО в рамках целевых значений геморрагические осложнения при терапии ABK наблюдаются приблизительно в 2 раза чаще, чем в группе плацебо. Трудности подбора дозы, контроля МНО и наличие большого числа пациентов, у которых данный показатель находится вне терапевтического диапазона, приводят к тому, что риск кровотечений на фоне приема ABK увеличивается еще больше. Для оценки риска геморрагических осложнений у больных с ФП была разработана шкала HAS-BLED.

Вышеописанные трудности применения ABK обусловили необходимость разработки более удобных препаратов для перорального применения с целью длительной профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. В последние

годы все шире применяются так называемые новые пероральные антикоагулянты (НОАК), а именно прямые ингибиторы тромбина (гатраны) и ингибиторы фактора Ха (ксабаны), главное преимущество которых перед ABK заключается в отсутствии необходимости постоянного мониторинга параметров коагулограммы (МНО) и меньшем взаимодействии с другими лекарственными веществами.

И дабигатран, и ривароксабан, и апиксабан включены в обновленные рекомендации в качестве антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий.

Интересные данные получены в недавно опубликованном метаанализе 48 рандомизированных исследований эффективности и безопасности применения варфарина в сравнении с НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан). Общее число пациентов составило 71 683, из них 42 411 получали НОАК, а 29 272 — ABK. В результате было продемонстрировано, что при назначении низких доз НОАК общий риск инсульта и тромбоэмболических событий снижался в той же степени, что и при приеме варфарина (ОР 1,03; 95% доверительный интервал 0,84-1,27; $p=0,74$), однако частота геморрагических осложнений в первом случае была достоверно ниже (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43-1,0; $p=0,05$).

Ингибитор фактора Ха — апиксабан — характеризуется следующими особенностями:

- не является пролекарством, т.е. не требует модификации внутри организма;
- обладает достаточно высокой биодоступностью (более 50%) при пероральном приеме;
- максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3-4 ч после приема, при этом период полувыведения составляет 12 ч;
- препарат выводится через кишечник и почки, почечная экскреция составляет лишь 27%, что позволяет применять данное средство у пациентов с почечной недостаточностью (с клиренсом креатинина не ниже 15 мл/мин);
- не имеет активных циркулирующих метаболитов.

Эффективность применения апиксабана у больных с неклапанной ФП (т.е. без гемодинамически значимого митрального стеноза и искусственных клапанов сердца) изучали в клинической программе, состоявшей из двух исследований: AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Всего в эту программу было включено 23 799 пациентов, в том числе 11 927 — в группу апиксабана.

AVERROES — рандомизированное двойное слепое маскированное многонациональное исследование с участием более 5500 больных с неклапанной ФП, которые не подходили для терапии ABK (в том числе с суммой баллов по шкале CHADS₂ 0-1) по существующим на тот момент рекомендациям (в последнем обновленном рекомендациях указывается, что антикоагулянтную профилактику следует назначать уже при 1 балле по шкале CHA₂DS₂-VASc). Пациенты получали либо апиксабан 5,0 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки для больных, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 81-324 мг. Первичной целью исследования было определить, является ли апиксабан более эффективным, чем АСК, для профилактики инсульта и системной эмболии.

Исследование AVERROES было прекращено досрочно в связи с получением достоверных данных о превосходстве апиксабана над АСК в отношении профилактики инсульта и системной эмболии при равном риске геморрагических осложнений. На каждую 1 тыс. пациентов с ФП, получавших лечение в течение 1 года, апиксабан по сравнению с АСК предотвратил на 21 инсульт, 9 сердечно-сосудистых смертей и 33 госпитализации больше ценой двух дополнительных случаев больших кровотечений.

После подтверждения превосходства апиксабана над АСК в отношении профилактики инсультов следующим этапом стало сравнение его с «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП — варфарином. Было проведено рандомизированное двойное слепое маскированное многонациональное исследование ARISTOTLE, включавшее более 18 тыс. больных с неклапанной ФП, которые подходили для терапии ABK. Пациенты получали либо апиксабан 5 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов, соответствовавших двум и более критериям: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), либо варфарин с поддержанием значений МНО в пределах 2,0-3,0.

Основной целью исследования было доказать не меньшую по сравнению с варфарином эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системной эмболии. Если критерий

не меньшей эффективности выполнялся, для проверки критерия превосходства оценивались следующие конечные точки:

- инсульт или системная эмболия (первичная конечная точка эффективности);
- большое кровотечение согласно ISTH — International Society on Thrombosis and Haemostasis — Международное общество тромбозов и гемостаза (первичная конечная точка безопасности);
- смерть по любой причине (ключевая вторичная конечная точка).

По истечении периода наблюдения было установлено, что для профилактики инсульта и системной эмболии апиксабан более эффективен, чем варфарин. При этом риск больших кровотечений и внутрисердечных кровоизлияний при применении апиксабана был значительно ниже, чем в группе ABK (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$). Более того, на фоне приема апиксабана было отмечено более выраженное уменьшение общей смертности, чем на фоне приема варфарина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,998). Эти результаты отличают апиксабан от его предшественника ривароксабана, так как в исследовании по изучению использования последнего у пациентов с ФП (ROCKET-AF) была доказана только не меньшая его эффективность по сравнению с ABK, а превосходство по эффективности было достигнуто только в популяции «на лечении».

Таким образом, на основании данных, полученных в исследовании ARISTOTLE, можно сделать вывод, что апиксабан — единственный пероральный антикоагулянт, доказавший большую эффективность по сравнению с варфарином в отношении всех трех конечных точек: развития инсульта/системных эмболий, возникновения геморрагических осложнений и общей смертности. У пациентов с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска инсульта в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина риск инсульта/системной эмболии был ниже на 21% ($p=0,01$), риск большого кровотечения — на 31% ($p<0,001$), риск смерти — на 11% ($p=0,047$). Эти результаты не зависели от географического региона, статуса относительно предшествующего приема ABK, возраста, пола и факторов риска инсульта. У апиксабана отмечался благоприятный профиль побочных эффектов, и в группе апиксабана частота досрочного прекращения приема препарата была ниже, чем в группе варфарина.

Для профилактики инсультов и системной тромбоэмболии назначение апиксабана показано всем пациентам с ФП и >1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, за исключением больных с умеренным и тяжелым митральным стенозом или искусственными клапанами сердца (в этой группе применение НОАК не изучалось). Противопоказаниями для использования препарата преимущественно служат состояния, приводящие к гипокоагуляции, а также снижение функции печени и почек, затрудняющее метаболизм апиксабана.

Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг, препарат принимают перорально 2 раза в сутки, запивая водой, независимо от приема пищи. Перед назначением апиксабана следует провести функциональные печеночные пробы. При пропуске приема препарата следует немедленно его принять, а затем продолжать принимать дважды в день, как и ранее.

Коррекция дозы препарата требуется при наличии двух из следующих факторов: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) или при тяжелом поражении почек (клиренс креатинина 15-29 мл/мин). В таких случаях рекомендуется уменьшить дозировку до 2,5 мг 2 раза в сутки.

При переходе с терапии ABK на апиксабан следует отменить ABK, и после снижения МНО $<2,0$ можно начать прием апиксабана.

При переводе пациента с апиксабана на ABK необходимо начать прием ABK и продолжить принимать апиксабан в течение не менее 2 сут.

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на апиксабан и наоборот можно осуществлять в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Алгоритм подготовки пациента к инвазивным манипуляциям на фоне терапии апиксабаном зависит от риска кровотечения при планируемом вмешательстве. При низком риске апиксабана необходимо отменить как минимум за 24 ч до процедуры. При среднем и высоком риске отмену препарата следует произвести как минимум за 48 ч до операции. В экстренной ситуации, требующей неотложных хирургических вмешательств, рекомендуется соблюдать должную осторожность с учетом риска возможных кровотечений. Риск геморрагических осложнений следует соотносить с неотложностью вмешательства.

По материалам статьи Ю.А. Карпова «Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий». Атмосфера. Новости кардиологии, № 4, 2013 г.; доступно по ссылке: <http://atm-press.ru> от 16.03.15.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKENB0315025



Діагностика і лікування легочної гіпертензії в Україні

Согласно определению Европейского общества кардиологов (2013) легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением давления в легочной артерии (ЛА) более 25 мм рт. ст. и оценивается по данным катетеризации правых отделов сердца.

Использование научно-методического подхода к решению проблем, связанных с ЛГ, началось более 40 лет назад, и за прошедший период разработаны новые эффективные препараты, своевременное применение которых способствует увеличению продолжительности жизни больных. Тем не менее смертность при ЛГ остается высокой, а лечение является для пациентов нелегким экономическим бременем в отсутствие эффективной системы медицинского страхования.

Год назад на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины был создан научно-методический центр диагностики и лечения ЛГ. О работе центра и о том, какие проблемы в этой области являются сегодня наиболее актуальными для Украины, рассказал **руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.**

? Сколько больных ЛГ выявлено на сегодня в Украине?

— В Украине выявлено около 200 больных с идиопатической ЛГ. Приблизительно такому же количеству пациентов требуется назначение специфической терапии в связи с ЛГ, обусловленной наличием врожденных пороков сердца, еще столько же больных имеют посттромбоэмболическую ЛГ — этим пациентам также показано специфическое лечение. О достоверном же количестве больных ЛГ в нашей стране сегодня сложно говорить — его можно установить только при наличии регистра. Работа по созданию всеукраинского регистра ЛГ начата в 2014 году, и данные о пациентах в настоящее время поступают в основном из нашего центра. Мы можем ориентироваться на результаты многолетних французских и американских регистров, согласно которым распространенность идиопатической ЛГ составляет 2-3 случая на 1 млн населения. Приблизительно такие же показатели зафиксированы для посттромбоэмболической ЛГ, которая характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом и распространенностью которой, по мнению многих авторов, недооценена — средняя продолжительность жизни при этом заболевании составляет менее двух лет. Однако при своевременной диагностике и своевременно начатом специфическом лечении мы имеем возможность существенно повлиять на продолжительность жизни даже таких больных, а тем более — больных с ЛГ и врожденными пороками сердца, для которых характерен наиболее благоприятный прогноз. Поэтому очень многое зависит от специалистов первичного звена здравоохранения, к которым такие пациенты обращаются в первую очередь. Настороженность в отношении характерных симптомов ЛГ, правильная интерпретация результатов скрининговых методов, своевременное направление больных для верификации диагноза в специализированные центры — это простые и в то же время важные условия улучшения ситуации в области диагностики и лечения ЛГ в Украине.

? Может ли диагноз ЛГ быть установлен на уровне первичного звена здравоохранения?

— Задача специалистов первичного звена — своевременное выявление пациентов из групп риска и пациентов сстораживающими симптомами, проведение скрининговых методов обследования. В группу риска входят пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, врожденными пороками сердца, хроническим obstructивным заболеванием легких (ХОЗЛ), левожелудочковой сердечной недостаточностью. Настороженность врачей должны вызывать такие симптомы, как одышка, усталость, слабость, боль в груди (по типу стенокардии), сердцебиение, синкопальное состояние, кашель (иногда кровавохарканье), тяжесть в правом подреберье. У больных с уже развившейся правожелудочковой

недостаточностью при общем обследовании определяют расширение границ сердца вправо, акцент II тона на ЛА, пансистолический шум регургитации на трикуспидальном клапане, диастолический шум недостаточности клапана ЛА, а также III тон. Выявляют также расширение шейных вен, гепатомегалию, периферические отеки, асцит и похолодание конечностей.

На уровне первичного звена здравоохранения, в районных и областных больницах проводятся электрокардиографическое (ЭКГ), рентгенографическое и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследования, результаты которых могут указывать на возможность наличия ЛГ и необходимость подтверждения диагноза. С помощью наиболее простого метода — ЭКГ в покое — можно выявить гипертрофию правого желудочка, признаки его растяжения или перегрузки (чаще всего полная блокада правой ножки пучка Гиса). Однако отсутствие изменений на ЭКГ не исключает наличия ЛГ, поэтому в случае подозрения на данное заболевание следует воспользоваться и другими методами. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет выявить такие характерные симптомы, как расширение корня ЛА, контрастирующее с потерей рисунка периферических кровеносных сосудов в легких; расширение теней, относящихся к правому предсердию и правому желудочку. Кроме того, проведение рентгенографического исследования помогает четко определить сопутствующие заболевания легких — ХОЗЛ или застойные явления в легочных венах вследствие левожелудочковой недостаточности, соответствующие изменения тени сердца при наличии врожденных пороков.

Однако наиболее информативным неинвазивным скрининговым исследованием больных с подозрением на ЛГ является трансторакальная ЭхоКГ с доплеровским датчиком, которая позволяет исследовать скорость потока регургитации на трикуспидальном клапане и вычислить систолическое артериальное давление в ЛА. Для ЛГ характерны увеличение полости правого желудочка, предсердия и полые вены, снижение функциональной способности правого желудочка, уменьшение размера левого желудочка. Специалист по ЭхоКГ в своем заключении должен указать степень вероятности наличия ЛГ (маловероятно, возможно и вероятно), но окончательный диагноз и степень тяжести ЛГ устанавливаются только после проведения катетеризации правых отделов сердца и ЛА в специализированных лабораториях. Это важный момент, поскольку существуют категории больных с ложноположительным диагнозом по данным ЭхоКГ. В современных рекомендациях по диагностике ЛГ указывается, что катетеризация правых отделов сердца и ЛА необходима для подтверждения диагноза, оценки тяжести заболевания и назначения специфической терапии. С помощью этого метода определяют давление в ЛА, величину сердечного выброса, давление в правом предсердии, давление заклинивания в легочных капиллярах. Таким образом, от врача первичного звена здравоохранения зависит, как быстро пациент с ЛГ будет направлен в специализированный центр, в котором будет установлен диагноз и назначено патогенетическое лечение.

Между тем, настороженность врачей в отношении ЛГ чрезвычайно низка, и многие больные теряют драгоценное время, консультируясь на протяжении 1-2 лет у различных специалистов. Как правило, за помощью в специализированный центр они обращаются уже в тяжелом

состоянии, когда замедлить прогрессирование заболевания невозможно. Одна из таких пациенток, которая недавно обратилась в наш центр, уже имея IV функциональный класс и асцит, в течение двух лет проходила лечение в различных стационарах по поводу постинфарктного кардиосклероза, аневризмы сердца, сердечной недостаточности. При этом в заключении по результатам проведения ЭхоКГ было четко указано на вероятность наличия ЛГ, но лечащий врач оставил это без внимания.

? На что еще Вы хотели бы обратить внимание врачей первичного звена?

— Нередко приходится сталкиваться с еще одной проблемой — назначение лечения ЛГ на основании результатов ЭхоКГ без направления пациентов в специализированные центры. Между тем, решение о проведении специфической терапии принимается только после верификации диагноза с помощью катетеризации правых отделов сердца и ЛА, а также объективной оценки состояния больного с использованием теста с 6-минутной ходьбой, эргоспирометрии и других методов. Проведение теста с 6-минутной ходьбой не представляет трудностей, тогда как эргоспирометрия, позволяющая оценить способность к выполнению физических нагрузок и показатели газообмена (наиболее важный из них — потребление кислорода), — намного более сложный метод, который может использоваться только в специализированных стационарах. Кстати, ни в одном кардиологическом отделении в Украине нет современного диагностического комплекса, позволяющего выполнять эргоспирометрию.

Кроме того, часть пациентов с ЛГ могут получать лечение антагонистами кальция без назначения дорогостоящих специфических препаратов. Определить, каким больным показано специфическое лечение, можно с помощью вазореактивного теста, который проводится во время процедуры катетеризации. В рекомендациях по ЛГ отмечается, что этот тест необходимо проводить у всех больных с ЛГ, однако его не следует использовать у пациентов, которым не показана терапия антагонистами кальция, например — с IV функциональным классом.



Пациентам с положительным тестом назначаются антагонисты кальция, что способствует улучшению функционального класса. Обычно положительный ответ на вазореактивный тест выявляют только у 10-15% больных с идиопатической ЛГ, но для этих пациентов очень важна возможность получения доступного и эффективного лечения. Эмпирическое назначение антагонистов кальция без определения вазореактивности недопустимо — часто это приводит к ухудшению состояния. Необоснованное назначение специфических препаратов означает для больного не только неоправданные высокие затраты, но и развитие тяжелых побочных эффектов терапии. Дальнейшее лечение у таких пациентов возможно только после устранения



Ю.Н. Сиренко

последствий неправильно назначенной терапии, а это вновь означает потерю драгоценного времени.

Распространенной ошибкой является и неоправданное назначение комбинаций специфических препаратов. Между тем, на сегодня накоплено не так много данных доказательной медицины, свидетельствующих об эффективности указанных комбинаций. Эскалация терапии допустима только при наличии жестких критериев и уверенности врача в том, что данная тактика необходима больному и будет эффективна. Принять такое решение можно только после тщательной оценки состояния пациента, возможно — с повторной катетеризацией правых отделов сердца и ЛА. Еще раз напоминаю: всю тяжесть расходов на лечение ЛГ в условиях отсутствия системы медицинского страхования несут пациенты, поэтому назначение каждого препарата должно быть оправдано, и в случае возникновения вопроса о коррекции терапии следует направлять больных в специализированный центр.

? Какие меры предпринимаются для того, чтобы облегчить бремя расходов на лечение ЛГ в нашей стране?

— Сегодня ведутся переговоры с украинскими производителями лекарственных средств о производстве силденафила с соответствующей дозировкой — 20 мг. Активное участие в этом процессе принимает Украинская Ассоциация больных ЛГ. Если производство отечественного силденафила будет налажено, терапия ЛГ станет намного более доступной. В настоящее время силденафил с дозировкой 20 мг, которая используется для лечения ЛГ, — препарат Ревацио — представлен на украинском рынке, но стоимость его очень высока. В связи с этим главные специалисты на местах должны активнее сотрудничать с представителями органов местного самоуправления, добиваясь выделения средств на закупку препаратов для лечения ЛГ. Как показывает опыт, это вполне реально.

Кроме того, для осуществления централизованных закупок специфических лекарственных средств за счет государственного бюджета следует иметь четкое представление о потребностях в таких препаратах. Для этого необходимо активно включиться в работу в рамках всеукраинского реестра ЛГ, который уже существует, и мы призываем врачей принять в данном процессе участие. Это обеспечит своевременную передачу данных о пациентах и их направление на консультацию, диагностику и лечение в специализированные центры, определит потребность в ресурсах, поможет их правильно распределить и контролировать, а также планировать затраты на будущее.

Больные ЛГ — не самая многочисленная группа пациентов, но в наших силах помочь им бороться за свою жизнь, и мы не должны оставаться равнодушными даже в это трудное время, используя все возможности, пусть даже их не так много сегодня.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



Л.Ф. Коноплева, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца: новая проблема в кардиологии

Легочная гипертензия (ЛГ) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [36]. В настоящее время ЛГ как синдром встречается при различных патологических процессах и заболеваниях. В литературе описано не менее 100 заболеваний, сопровождающихся повышением давления в легочной артерии (ЛА) [6, 10, 12].

Длительное время, в зависимости от локализации повышенного сопротивления в сосудах легких, выделяли прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ (табл. 1). В последние годы было обращено внимание, что как и прекапиллярная, так и посткапиллярная форма ЛГ не являются гемодинамически однородными. В большинстве случаев существует гемодинамическое соответствие между повышением давления в левом предсердии (ЛП) и давлением в «капиллярах» при низком легочно-сосудистом сопротивлении (ЛСС), однако в ряде случаев при одних и тех же клинических формах это гемодинамическое равновесие нарушается, в связи с чем возрастает ЛСС и несоизмеримо повышается давление в ЛА. Такая посткапиллярная форма ЛГ становится сходной с прекапиллярной и получила название реактивной, или несоизмеримой (табл. 1).

Согласно современной классификации ЛГ с учетом особенностей гемодинамики малого круга кровообращения, патогенеза и клинических проявлений выделяют 5 групп заболеваний (табл. 2).

До последнего времени эксперты и ученые наибольшее внимание уделяли ЛАГ, при которой отмечается наиболее тяжелый прогноз (1 пункт классификации). Для этих больных активно разрабатываются современные виды лечения, которые не всегда могут быть аппроксимированы на другие формы ЛГ.

Эпидемиология и особенности лечения ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, является, как это ни парадоксально, менее изученной по сравнению с более редкими формами ЛАГ, например идиопатической ЛАГ [26, 40, 47]. В то же время посткапиллярная форма ЛГ (заболевания 2 группы) является самой многочисленной и составляет 95% среди всех заболеваний, сопровождающихся ЛГ. К ним относятся заболевания, которые сопровождаются систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ),

заболевания клапанов (митрального и аортального), врожденная и приобретенная обструкция притока/оттока и врожденная кардиомиопатия (табл. 3). Внимание к этой группе ЛГ в последнее время значительно возрастает в связи с тем, что такие больные относятся к одной из наиболее многочисленных групп, и поэтому более глубокое понимание причин развития ЛГ при этой патологии будет способствовать уменьшению заболеваемости и смертности среди них, так как даст возможность дифференцированно подходить к их лечению [15, 19, 26].

Частота ЛГ (систолическое АД в ЛА – СДЛА) >35 мм рт. ст., связанной с заболеваниями левых отделов сердца, представляется следующим образом: больные с сердечной недостаточностью (СН) составляют 79%, при этом у лиц с сохраненной фракцией выброса (ФВ) она наблюдается в 50-80% случаев, у лиц с артериальной гипертензией – в 83% случаев; у пациентов с СН со сниженной ФВ – в 16-63% случаев; у больных с заболеваниями митрального клапана – в 73% случаев, при аортальном стенозе – в 30-55% случаев [27, 31, 37] (рис. 1).

Следует обратить внимание на значение ЛГ для выживаемости этой категории больных (рис. 2). У пациентов с СДЛА в пределах 34-66 мм рт. ст. отчетливо снижается продолжительность жизни по сравнению с аналогичными больными с нормальным СДЛА.

К истории вопроса

В 1909 г. Posselt при морфологическом исследовании сосудов легких при митральном стенозе (МС) в 40% случаев обнаруживал атеросклероз артериальных ветвей ЛА, что было объяснено ЛГ. Анатомически эти изменения выражались в диффузном утолщении интимы, гипертрофии медиа [4, 18]. В своем исследовании Wood (1958) обратил внимание на особенность повышения давления в системе ЛА при МС [50]. Ученый уже тогда выделял пассивную и активную ЛГ. По его данным, при пассивной форме ЛСС остается нормальным, и давление в ЛА повышается соответственно давлению в левом предсердии (ЛП). Активная форма характеризуется повышением ЛСС. При этом давление в ЛА увеличивается несоизмеримо с давлением в ЛП. Активная ЛГ, по данным Wood (1958), наблюдается у 28% больных с МС. В обследованной этим ученым группе пациентов с МС при увеличении СДЛА >100 мм рт. ст., как правило, обнаруживалось повышение ЛСС. При повышении давления в ЛА до 60 мм рт. ст. увеличение ЛСС обнаруживалось в исключительных случаях. Уже в то время было доказано, что разница между средним давлением в ЛА и средним давлением в «легочных капиллярах» >25 мм рт. ст. свидетельствует, по данным его исследования, о повышенном

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца

Формулировка	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Оптимальное лечение основного заболевания левой половины сердца рекомендуется у пациентов с ЛГ, обусловленной заболеваниями левой половины сердца	I	C
Пациенты с «непропорциональной» ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца должны быть зачислены в рандомизированные контролируемые исследования с целью изучения специфических препаратов для лечения ЛГ	IIa	C
Повышенное левостороннее давление наполнения может быть оценено с помощью доплер-эхокардиографии	IIb	C
Инвазивные измерения легочного давления заклинивания или конечнодиастолического давления ЛЖ могут потребоваться для подтверждения диагноза ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца	IIb	C
Катетеризация правых отделов сердца может рассматриваться у пациентов с эхокардиографическими признаками, предполагающая тяжелую ЛГ у пациентов с патологией левых отделов сердца	IIb	C
Использование ЛАГ-специфических препаратов не рекомендуется у пациентов с ЛГ, обусловленной патологией левых отделов сердца	III	C



Л.Ф. Коноплева

ЛСС. При значительном же увеличении ЛСС эта разница давления составляла >30 мм рт. ст. (до 70 мм рт. ст.) [6]. Между давлением крови в ЛП и ЛСС была обнаружена взаимосвязь – в тех случаях, когда обнаруживалось значительно повышенное ЛСС, в ЛП регистрировалось более низкое давление.

В качестве патогенеза ЛГ при МС Ф. Китаев еще в 1931 г. предположил рефлекторный характер происхождения ЛГ при МС, который был подтвержден экспериментально – при повышении давления в ЛП происходит увеличение ЛСС, что рассматривалось как приспособительная реакция, предотвращающая повышение давления в легочных капиллярах и развитие отека легких [1]. Однако в дальнейшем та же реакция становится стойкой, достигает чрезвычайной степени и приводит к недостаточности правого желудочка. Такой механизм развития ЛГ при МС поддерживался клиницистами [3, 8, 9]. Имеется значительное количество сообщений, которые указывают на то, что хирургическая коррекция МС (митральная комиссуротомия, баллонная дилатация, протезирование) в ряде случаев не приводит к нормализации или существенному снижению давления в ЛА, что может объясняться развитием у этих лиц ЛГ со стойким повышением ЛСС [16, 21, 22, 49]. Так, по данным Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова (г. Киев), СДЛА >60 мм рт. ст., которое наблюдалось у больных с МС до операции, спустя 5 лет сохранялось у 3,5% пациентов [7].

В последние годы большое внимание стали уделять не только механизму развития ЛГ при МС, но и всей группе заболеваний, поражающих левые отделы сердца. Из всех возможных причин повышения давления в ЛА одно из первых мест занимает СН – патология, медицинское и социальное значение которой трудно переоценить. СН как финальная стадия большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место среди причин инвалидности и смертности у пациентов с кардиальной патологией [2, 11, 16]. У больных с СН существенно уменьшается продолжительность жизни, которую современные программы терапии увеличивают всего на 30-35% [2]. В то же время именно наличие ЛГ у пациентов с СН часто является основной причиной смертности. Так, при проведении исследования у 320 больных с СН со сниженной ФВ было обнаружено, что ЛСС было нормальным (до 1,5 ед. по Wood) в 28% случаев, умеренно повышенным (1,5-2,49 ед.) – в 36% случаев, значительно повышенным (2,5-3,49 ед.) – в 17% случаев и резко повышенным (более 3,5 ед.) – в 19% случаев [17]. Данные более поздних исследований [25] свидетельствуют о том, что распространенность реактивной ЛГ одинакова независимо от ФВ. В недавнем исследовании было показано, что у пациентов с СН как со сниженной ФВ, так и с сохраненной в 80-90% случаев ЛСС составляет >1,7 ед., а у более 50% оно достигает >3 ед., а ГТД – >15 мм рт. ст. Среди 388 пациентов с умеренной или тяжелой СН у 60% больных при эхокардиографическом исследовании выявили наличие ЛГ (СДЛА >39 мм рт. ст.), что было связано с худшим выживанием как при сохраненной, так и при сниженной ФВ [14, 24].

Патогенез ЛГ при СН

На сегодня не вполне ясен механизм ретроградной передачи повышенного давления при развитии выраженных застойных явлений. Предполагают, что аккумуляция жидкости в интерстициальной ткани легких вызывает сдавление мелких сосудов и мелких воздухоносных путей, что влечет за собой местную альвеолярную гипоксемию и вазоконстрикцию. К такой реакции приводит повышение давления в ЛП любого генеза – вследствие митрального стеноза, миксомы ЛП, аортальных пороков, ишемической болезни сердца и др. Выраженность ее весьма вариабельна. В ряде случаев, обычно при резком повышении давления в легочных венах (>25 мм рт. ст.), давление в ЛА возрастает в значительно большей степени, чем это требуется для поддержания легочного кровотока. На сегодняшний день патогенез избыточной формы ЛГ можно представить в виде схемы (рис. 3).

У большинства пациентов с левожелудочковой СН и реактивной легочной вазоконстрикцией может наблюдаться обратное развитие ЛГ при ликвидации основных ее причин – объемной перегрузки (вальвулопластики МС, применения диуретиков при перегрузке объемом). У остальных больных со временем могут произойти структурные изменения легочной артериальной стенки. Эти изменения аналогичны, но часто менее серьезные, чем те, которые наблюдаются при ЛАГ, и включают нарушения эластической мембраны, интимальный фиброз и медиальную гипертрофию. Плексиформную

Продолжение на стр. 34.

Таблица 1. Гемодинамические показатели ЛГ и ее клинические формы		
Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛГ	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст., СВ нормальный или уменьшен	Легочная артериальная гипертензия ЛГ, развившаяся вследствие заболеваний легких Хроническая тромбоэмболическая ЛГ ЛГ с неясными или мультифакторными механизмами
Посткапиллярная	Среднее ЛАД >25 мм рт. ст., ДЗЛА >15 мм рт. ст., СВ нормальный или уменьшен	ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца
Пассивная	ГТД <12 мм рт. ст.	
Реактивная (несоизмеримая)	ГТД >12 мм рт. ст.	
Примечания: СВ – сердечный выброс, ЛАД – легочное артериальное давление, ДЗЛА – давление заклинивания в ЛА, ГТД – градиент транспульмонального давления (среднее ЛАД – среднее ДЗЛА).		

Таблица 2. Классификация ЛГ Всемирной организации здравоохранения (Nice, 2013)		
Группа	Описание	Пример
1	ЛАГ	Идиопатическая ЛАГ
2	ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца	Митральный стеноз
3	ЛГ из-за легочных заболеваний и/или гипоксии	ХОЗЛ, диффузные заболевания легких
4	Хроническая тромбоэмболическая ЛГ	ТЭЛА
5	ЛГ с неопределенными или многофакторными механизмами	Гистиоцитоз Х, медиастинит, рак легкого и др.
Примечания: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ТЭЛА – тромбоэмболия ЛА.		

Л.Ф. Коноплева, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца: новая проблема в кардиологии

Продолжение. Начало на стр. 33.

ангиопатию, характерную для идиопатической ЛАГ, не обнаруживают. Вместе с тем у этой категории больных снижается ответ на сосудорасширяющую терапию. Легочно-сосудистому ремоделированию способствует эндотелин, который ассоциируется с развитием хронической СН [23, 38], имеет значение влияние других нейрогормонов, в том числе катехоламинов, ангиотензина II, альдостерона [45]. Биологические и нейрогормональные медиаторы ЛГ могут оказывать свое действие на генетический фон, что приводит к аномальному легочному сосудистому ремоделированию [13].

У пациентов с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, наличие фетальных генов в правом желудочке (ПЖ) может способствовать развитию правожелудочковой гипертрофии и последующей СН [26, 39]. Эти вопросы до конца не изучены. Необходимо продолжать исследования для определения роли модифицирующих генов и механизмов повышенной чувствительности к ЛГ на сосудистом уровне у таких пациентов [46].

Диагностика избыточной (непропорциональной) формы при СН

Клинически главной жалобой является одышка, в том числе пароксизмальная ночная, механизм которой представляется многофакторным [20, 26]. Возможны и другие жалобы, характерные для ЛАГ, — боли в области сердца, головокружение, выраженная слабость, отеки нижних конечностей и др. Из анамнеза важными являются указания на артериальную гипертензию, сахарный диабет, мерцательную аритмию, перенесенный инфаркт миокарда. Учитываются также другие факторы риска: возраст >65 лет, наличие ожирения.

При объективном обследовании, кроме наличия отеков, определяется периферический цианоз, набухание шейных вен, возможен положительный венный пульс как проявление относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Нередко можно перкуторно определить наличие жидкости в плевральных полостях. При выслушивании сердца выявляют пресистолический или протодиастолический ритмы галопа, нередко выслушиваются шумы, чаще митральной недостаточности. При органических поражениях клапанов определяют соответствующую мелодию сердца. При выслушивании легких — влажные хрипы. Электрокардиография может выявлять гипертрофию ЛЖ, увеличение ЛП, наличие патологического зубца Q, блокады левой ножки пучка Гиса, фибрилляции предсердий.

Доплер-эхокардиография является надежным методом диагностики для скрининговых целей. Она дает возможность дифференцировать систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ, увеличение ЛП, гипертрофию ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ (относительная толщина стенки >0,45), объем ЛЖ, особенности движения межжелудочковой перегородки. У пациентов с СН и сниженной ФВ степень функциональной митральной регургитации является ключевым фактором для повышения давления в ЛА. Есть возможность измерить систолическое давление в ЛА, хотя известно о частом несовпадении результатов с данными катетеризации. Польза исследования BNP в плазме для диагностики ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, не доказана, так как повышение значений BNP может наблюдаться при СН независимо от наличия или отсутствия ЛГ. Стандартным исследованием является инвазивное измерение легочного давления заклинивания или конечного диастолического давления ЛЖ для подтверждения диагноза ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца. Но для применения вазореактивного теста у этой категории больных отсутствует консенсус по стандартизированному протоколу, поэтому применяются различные средства как для группы ЛАГ: вазодилаторы, простаноиды, NO, ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с группой 1 (ЛАГ), а также с хронической посттромбоэмболической ТЭЛА.

Возможности терапии

Большинство достижений в лечении ЛГ были сделаны для ЛАГ [12]. В то же время практически не был достигнут прогресс для гораздо более распространенных форм ЛГ, которые встречаются у больных с патологией левых отделов сердца.

Исходя из патогенеза различных форм ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца (пассивной, реактивной, непропорциональной), лечение должно проводиться дифференцированно. При пассивной форме ЛГ терапия основного заболевания является успешной (коррекция клапанных пороков, лечение СН). Таким образом, напрашивается вывод, что больные с непропорциональной формой ЛГ, при которой определяют повышение ЛСС, могут подлежать лечению легочными вазодилаторами. Действительно, в нескольких исследованиях изучалась роль препаратов, которые в настоящее время рекомендуются при ЛАГ. Однако многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие влияние хронического употребления известных легочно-сосудистых дилаторов, — FIRST (эпопростанола), RITZ-1, 2, 5 (тозосентана), ENABLE, REACH-1 (бозентана), HEAT-1, EARTH-2 (дарузентана), — конечными точками которых являлись выживаемость, тест 6-минутной ходьбы, уменьшение клинических признаков СН, сердечный индекс, частота госпитализаций по поводу усиления признаков СН, общая смертность, были досрочно прекращены в связи с увеличением частоты событий в исследуемой группе, получающей препарат, по сравнению с группой традиционной терапии [20, 28, 30, 35, 41, 48]. Только 2 небольших исследования (34 и 46 больных) с применением силденафила в дозах 25–75 мг/сут показали положительный результат [29, 33, 34]. Таким образом, использование ЛАГ-специфических препаратов не рекомендуется до тех пор, пока не будут проведены долгосрочные исследования, в частности при непропорциональной ЛГ, связанной с патологией левых отделов сердца. На сегодняшний день рекомендации по диагностике и лечению отражают современный уровень знаний по этой проблеме. Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца обобщены в таблице 3 (ЗОК, 2013).

Выводы

1. При заболеваниях левых отделов сердца (клапанных поражениях и СН систолического и диастолического вариантов) ЛГ встречается намного чаще, чем при других формах ЛГ.
2. Необходимо различать пассивную форму ЛГ, реактивную и несоизмеримую. С этой целью определяют во время катетеризации ЛАГ ГТД (разницу между давлением в ЛА и давлением заклинивания ЛА).
3. От длительной терапии легочными вазодилаторами следует воздержаться в связи с необходимостью продолжения многоцентровых исследований для лечения ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца.

Литература

1. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Терапевтические аспекты кардиохирургии. — К.: Здоровье. — 1983. — 295 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М.: Медиа-Медика. — 2001. — 266 с.
3. Василенко В.Х. Приобретенные пороки сердца. — К.: Здоровье. — 1972. — 304 с.
4. Есипова И.К. Гипертензия малого круга кровообращения и ее морфологическое отражение // Арх. патологии. — 1961. — № 9. — С. 3.
5. Йонаш В. Частная кардиология // Государственное издательство медицинской литературы. — Прага. — Т. 1. — 1962. — С. 871–872.
6. Коноплева Л.Ф. Легочная гипертензия // Therapia. — 2011. — № 12. — С. 15–24.
7. Коноплева Ю.Л. Эхокардиографическая оценка эффективности закрытых методов хирургического лечения митрального стеноза // Украинский ревматологический журнал. Дополнок. — 2001. — С. 13–14.
8. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца — М.: Медицина. — 1977. — 196 с.
9. Незлин В.Е. Ревматические пороки сердца. — М.: Медицина. — 1968. — 444 с.
10. Нефедов В.П., Цибулькин Н.А. Легочная гипертензия и патология легочной артерии // Казанский медицинский журнал. — 2004 — № 4. Т. 85. С. 249–251.
11. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (102), Приложение. — С. 3–61.
12. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians American Thoracic Society, Ins., and Pulmonary Hypertension Association.

13. Archer S.L., Weir E.K., Wilkins M.R. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies // Circulation. — 2010. — 121: P. 2045–66.
14. Aronson D., Eitan A., Dragu R., Burger A.J. The relationship between reactive pulmonary hypertension and mortality in patients with acute decompensated heart failure // Circ Heart Fail. — 2011. — 4: 644–50.
15. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction // Circ Heart Fail. — 2010. — 3. — С. 588–95.
16. Braunwald E., Braunwald N.S., Ross J.Jr., Morrow A.G. Effects of Mitral-Valve Replacement on the pulmonary vascular dynamics of patients with pulmonary hypertension // N Engl J Med. — 1965. — 3. — С. 509–14.
17. Butler J., Chomsky D.B., Wilson J.R. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. — 1999; 34: 1802–6.
18. Ewans W., Short D.S. Pulmonary hypertension in mitral stenosis // Brit. Heart. J. — 1957. — V. 19. — P. 457.
19. Fang James C., MD, a Teresa DeMarco, MD et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group.2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult — a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2012. Vol. 31, № 9. — P. 914–932.
20. Fang M.D., Martischign A.M., Tichy A., Nikfardian M., Heinz G., Lang I.M., Bonderman D. Inhaled ilprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure // J Cardiac Fail. — 2011; 17: 813–818.
21. Fawzy M.E., Hassan W., Stefadourous M., Moursi M., El Shaer F., Chaudhary M.A. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy // J Heart Valve Dis. — 2004. — 13. — С. 942–7.
22. Fawzy M.E., Hassan W., Stefadourous M., Moursi M., El Shaer F., Chaudhary M.A. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy // J Heart Valve Dis. — 2004.
23. Galie N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Med. — 2003. — 2. — С. 123–37.
24. Ghio S. Pulmonary hypertension in advanced heart failure. — Herz. — 2005. — С. 30: 311.
25. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. — 2001; 37: 183–8.
26. Guazzi M., Nazzareno G. Pulmonary hypertension in left heart Disease // Eur Respir Rev. — 2012. — 21. — 126. — С. 338–346.
27. Hart S.A., Krasuski R.A., Wang A. et al. Pulmonary hypertension and elevate transpulmonary gradient in patients with mitral stenosis // J Heart Valve Dis. — 2010. — 19. — С. 708–715.
28. Kalra P.R., Moon J.C., Coats A.J. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? // Int J Cardiol. — 2002; 85: 195–197.
29. Katz S.D., Balidemaj K., Homma S., Wu H., Wang J., Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. — 2000. — 36. — С. 45–51.
30. Kerbaul F., Brimiouille S., Rondelet B., Dewachter C., Hubloue I., Naeije R. How prostacyclin improves cardiac output in right heart failure in conjunction with pulmonary hypertension // Am J Respir Crit Care Med. — 2007; 175: 846–50.
31. Lam R.C.S., Borlaug B.A., Kane G.C., Enders F.T., Rodheffer R.J., edfield M.M. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population // Circulation. — 2009. — 119. — С. 2663–70.
32. Levine M., Weinstein J., Diver D., Berman A.D., Wyman R.M., Cunningham M.J., Safian R.D., Grossman W., McKay R.G. Progressive improvement in pulmonary vascular resistance following percutaneous mitral valvuloplasty // Circulation. — 1989. — 79: 1061–1067.
33. Lewis G., Murphy R., Shah R. et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes // Circ Heart Fail. — 2011. — 4. — С. 276–85.
34. Lewis G.D., Shah R., Shahzad K. et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension // Circulation. — 2007. — 116: 1555–62.
35. Martischign A.M., Tichy A., Nikfardian M., Heinz G., Lang I.M., Bonderman D. Inhaled ilprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure // J Cardiac Fail. — 2011. — 17: 813–818.
36. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/ANA. Circulation. — 2009. — 119 (16). — 2250–94.
37. Melby S.J., Moon M.R., Lindman B.R. et al. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis // J Thorac Cardiovasc Surg. — 2011. — 141: 1424–1430.
38. Melenovsky V., Al-Hiti H., Kazdova L. et al. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil // J Am Coll Cardiol. — 2009; 54: 595–600.
39. O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F. et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure // N Engl J Med. — 2011. — 365: 32–43.
40. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Clin Chest Med. — 2007. — 28. — С. 233–41.
41. Packer M., McMurray J., Massie B.M., Caspi A., Charlon V., Cohen-Solal A., Kiowski W., Kostuk W., Krum H., Levine B., Rizzon P., Soler J., Swedberg K., Anderson S., Demets D.L. Clinical effects of endothelinreceptor antagonist with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study // J Card Fail. — 2005. — 11: P. 12–20.
42. Palmer S.M., Robinson L.J., Wang A., Gossage J.R., Bashore T., Tapson V.F. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease // Chest. — 1998. — 113. — С. 237–40.
43. Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol. — 2004. — 43: P. 25–32.
44. Schwammenthal E., Vered Z., Agranat O., Kaplinsky E., Rabinowitz B., Feinberg M.S. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary artery pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study // Circulation. — 2000. — 102. — 2378–84.
45. Sun Y., Ramirez F.J., Weber K.T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion // Cardiovasc Res. — 1997. — 35. — 138–47.
46. Townsend M.I., Fu Z., Mathieu-Costello O., West J.B. Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing-induced heart failure in dogs // Circ Res. — 1995. — 77: 317–32547.
47. Vamamoto K., Masuyama T., Sakata Y. et al. Roles of renin angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts // Cardiovasc. Res. — 2000. — 47. — С. 274–83.
48. Yui Y., Nakajima H., Kawai C., Murakami T. Prostacyclin therapy inpatients with congestive heart failure // Am J Cardiol. — 1982. — 50: 320–324.
49. Zener J.C., Hancock E.W., Shumway N.E., Harrison D.C. Regression of extreme pulmonary hypertension after mitral valve surgery // Am J Cardiol. — 1972; 30: 820–826.
50. Wood P. Pulmonary hypertension // Mod. Conc. Cardio. Dis. — 1959. — V. 28. — P. 513.

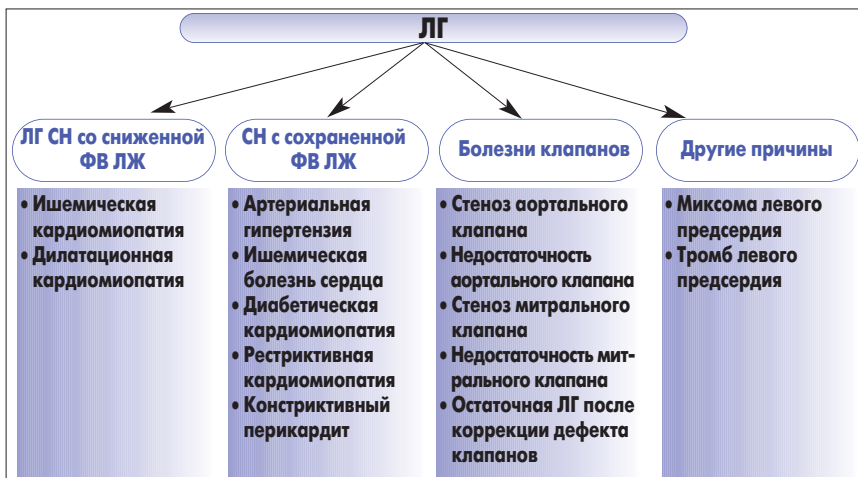


Рис. 1. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца (адаптировано по Simonneau и соавт.)

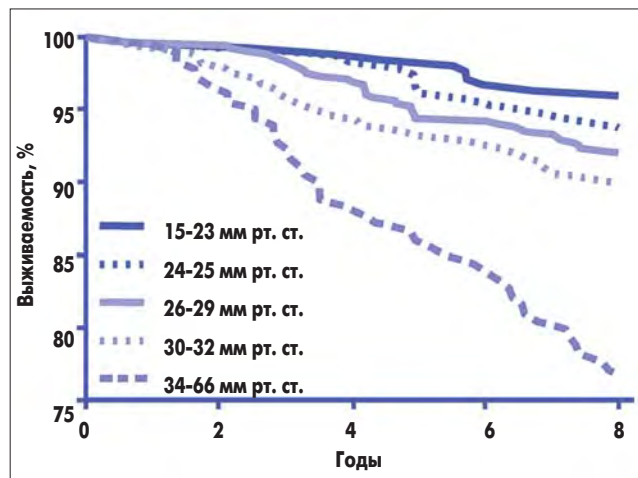


Рис. 2. ЛГ как фактор риска для больных с СН [26, 43]

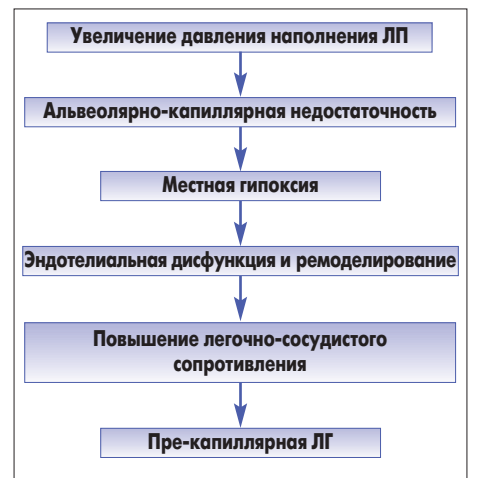


Рис. 3. Патогенез ЛГ при СН

ДІОКОР 80

ДІОКОР 160



Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг



НАЙДОСТУПНІША КОМБІНАЦІЯ ВАЛСАРТАНУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ В УКРАЇНІ¹

3 турботою про співвітчизника



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ДІОКОР 80 ДІОКОР 160. Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза препарату – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг (Діокор 80) 1 раз на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг (Діокор 160) 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. Побічні реакції. Побічні реакції мають у цілому слабо виражений та перехідний характер. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антагоністів ангіотензину II не рекомендується протягом I триместру вагітності та протипоказано протягом II та III триместрів. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами: на початку терапії препаратом (1-2 доби) слід утриматися від керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами. Категорія відпуску. 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, симпозіумах з медичної тематики.

¹http://www.moz.gov.ua/ua/beta/register_prices_drugs/?_pg=1

Инновационные комбинации для лечения АГ: от теоретических знаний к клинической практике

В ходе образовательной конференции, состоявшейся в г. Киеве, были рассмотрены методы повышения эффективности антигипертензивной терапии при применении инновационных фиксированных комбинаций. Новым возможностям в достижении эффективного контроля систолического артериального давления (САД) с помощью первой в мире фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина (Арифам®, «Сервье») было посвящено выступление заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко.

Актуальность проблемы контроля САД

— Снижение САД до целевого уровня — актуальная и все еще нерешенная проблема в обеспечении эффективного контроля АД. Метаанализ 16 крупнейших исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией — АГ (включая самые современные и хорошо известные, такие как HOPE, PROGRESS, ALLHAT), результаты которого были представлены на последнем Конгрессе Европейского общества гипертензии в Афинах (ESC, 2014), показал, что **даже в контролируемых исследованиях целевых значений САД не удается достичь у 2/3 пациентов с АГ, в то время как нормализация диастолического АД (ДАД) наблюдается почти у всех больных**. Несмотря на то что все антигипертензивные средства влияют на САД, только у трети пациентов этот показатель достигает целевого уровня — <140/90 мм рт. ст. (Mansia and Grassi, 2002). Трудности в эффективном контроле САД подтверждаются не только результатами рандомизированных исследований, но и данными клинической практики. Анализ результатов лечения пациентов с АГ в Германии, Франции, Италии, Испании и Великобритании показал, что уровень контроля ДАД в Европе достигает в среднем 60%, и этот показатель ежегодно демонстрирует тенденцию к увеличению. В то же время уровень контроля САД, несмотря на большое количество используемых антигипертензивных препаратов, улучшается гораздо медленнее и остается очень низким по сравнению с контролем ДАД (рис. 1).

Причины неэффективного контроля САД и пути решения проблемы

Проблема недостаточного контроля САД обусловлена несколькими причинами — субъективными и объективными. Во-первых, аспекты лечения АГ долгое время рассматривались только с точки зрения важности влияния на периферическое сопротивление сосудов. Внимание же врачей, авторов исследований и ученых, разрабатывавших антигипертензивные средства, было сосредоточено на достижении целевых цифр ДАД. Однако современные исследования показывают, что САД —

более важный фактор риска поражения органов-мишеней и более точный предиктор развития сердечно-сосудистых (СС-) осложнений по сравнению с ДАД. В частности, ошеломляющие данные получены в ходе Фрамингемского исследования, которое показало, что при увеличении САД на 20 мм рт. ст. абсолютный риск смерти от инсульта увеличивается в 2 раза. Кроме того, с возрастом САД становится более важным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с ДАД (S.S. Franklin, 2001).

Второй субъективной причиной неудовлетворительного контроля САД является распространенное мнение о том, что увеличение уровня САД с возрастом следует рассматривать как адаптационный механизм организма, направленный на обеспечение необходимой перфузии органов и тканей. Сегодня существуют убедительные данные, позволившие отнестись к данному мнению в разряд заблуждений и свидетельствующие в пользу снижения САД до целевых цифр, даже у пациентов старше 80 лет.

Объективной причиной низкой эффективности контроля САД является наличие изменений в сосудах, которые развиваются с течением АГ. Повышение жесткости стенок аорты и крупных артерий, потеря эластичности и снижение их демпферной функции обуславливают стойкое повышение САД.

Таким образом, для того чтобы эффективно снизить уровень САД, необходимо воздействовать одновременно на несколько патогенетических механизмов АГ. С этой целью следует назначить комбинацию антигипертензивных препаратов, которые обладают разными механизмами действия и потенцируют эффекты друг друга, обеспечивая эффективную вазодилатацию, блокаду вазоконстрикции и улучшение эластических свойств крупных артерий.

Какие препараты выбрать для достижения целевого уровня САД?

Данные исследований свидетельствуют, что не все группы антигипертензивных препаратов одинаково эффективны в достижении стабильного контроля САД.

Результаты метаанализа 1372 исследований показали, что, несмотря на сопоставимую эффективность в снижении ДАД при использовании всех классов антигипертензивных средств, именно блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные/тиазидоподобные диуретики оказались наиболее эффективными в достижении стабильного контроля САД (A.J. Webb, 2010). Кроме того, в метаанализе 80 рандомизированных контролируемых исследований длительностью 3–4 мес с участием почти 11 тыс. пациентов с АГ показано, что пролонгированная форма индапамида (Арифам ретард) и амлодипин оказались наиболее эффективными в своих классах в снижении САД (рис. 2).

Как добиться не только снижения САД, но и его длительного эффективного контроля?

Решить эту задачу возможно путем сочетанного применения двух препаратов, продемонстрировавших наиболее выраженное влияние на САД — индапамида ретард и амлодипина. Оба препарата обладают прямым вазодилатирующим действием на сосудистую стенку, однако механизмы реализации указанного эффекта у этих препаратов несколько разные. Амлодипин обеспечивает вазодилатацию, блокируя кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов. Индапамид ретард снижает активность симпатической нервной системы и уменьшает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину, предупреждая вазоконстрикцию. Способность индапамида блокировать кальциевые каналы и влиять на синтез вазодилатирующих простагландинов обеспечивает выраженный сосудорасширяющий эффект. Индапамид ретард также обладает диуретическим эффектом, что обуславливает дополнительное снижение АД. Немаловажным является тот факт, что и индапамид, и амлодипин доказанно улучшают эластичность сосудистой стенки — это вносит существенный вклад в эффективное снижение АД.

Кроме того, индапамид ретард и амлодипин — препараты с длительным антигипертензивным действием, сохраняющимся



В.И. Целуйко

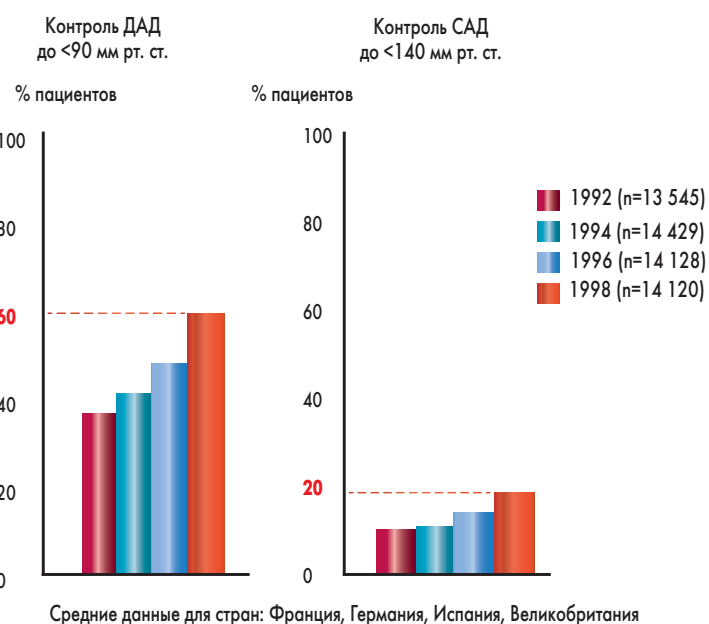
на протяжении более 24 ч. В исследовании P. Jaillon (2003) было доказано, что после 2 мес терапии по данным суточного мониторинга АД антигипертензивное действие индапамида ретард сохраняется до 32 ч после его приема. Амлодипин также сохраняет свой эффект на протяжении более 30 ч.

Таким образом, действуя на разные механизмы вазодилатации, индапамид ретард и амлодипин дополняют сосудорасширяющий эффект друг друга. Комплементарный механизм действия индапамида ретард и амлодипина обеспечивает эффективную нормализацию и стабильный контроль САД без резких колебаний на протяжении суток.

Существуют ли доказательства эффективности и хорошей переносимости фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина в лечении АГ?

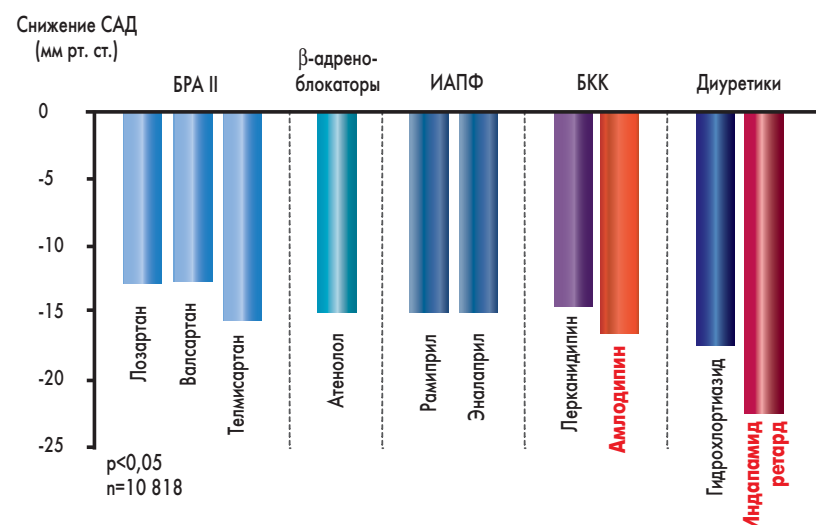
В новом исследовании EFFICIENT оценивали эффективность и переносимость новой фиксированной комбинации индапамида ретард (1,5 мг) и амлодипина (5 мг) (Арифам®) в течение 45 дней для лечения АГ. В исследовании участвовали 196 пациентов с АГ II–III степени. Из них 55% ранее не принимали терапию, 45% получали монотерапию БКК, но не достигали контроля. Терапия Арифамом способствовала снижению у них САД и ДАД в среднем на 28,5/15,6 мм рт. ст. У пациентов с АГ III степени эффективность терапии фиксированной комбинацией была более выраженной: у них АД в среднем снизилось на 51/20 мм рт. ст. после 45 дней лечения.

Рис. 1. Контроль САД определяет качество контроля АД



B. Williams, ESH, 2013 (Milan)

Рис. 2. Эффективность индапамида ретард и амлодипина в снижении САД



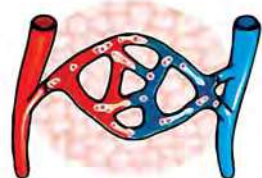
По материалам публикации J. P. Baguet et al., Clin. Drug Invest., 2007

Рис. 3. Арифон ретард уменьшает риск развития отеков, связанных с амлодипином

Амлодипин вызывает дилатацию артериол



Индапамид вызывает венозную релаксацию



В исследовании EFFICIENT не было зарегистрировано ни одного случая возникновения отеков за 45 дней лечения Арифамом

По материалам публикации U. Jadhav et al. PLOS ONE, 2014.

В целом 85% больных достигли контроля АД в ходе лечения фиксированной комбинацией амлодипина и индапамида ретард.

Исследование EFFICIENT подтвердило высокую эффективность Арифамы в снижении САД и привлекло внимание к проблеме соотношения снижения САД и ДАД. Это соотношение при применении Арифамы гораздо выше по сравнению с использованием других комбинаций. На практике это означает, что на фоне приема Арифамы снижение ДАД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается снижением САД на 25 мм рт. ст., в то время как комбинированная терапия на основе блокаторов РАС приводит к снижению САД на 15-20 мм рт. ст. (M. Safar, 2014).

Таким образом, Арифам® в 1,5 раза эффективнее других антигипертензивных комбинаций в снижении САД и при этом не уступает последним по эффективности в снижении ДАД.

Как можно объяснить высокую эффективность Арифамы в снижении САД?

В условиях повышенной жесткости крупных артерий способность Арифамы оказывать выраженное вазодилатирующее влияние на микрососудистое русло обеспечивает более быстрое снижение САД до необходимого уровня.

Существуют ли данные о переносимости Арифамы?

В исследовании EFFICIENT были также доказаны безопасность и хорошая переносимость Арифамы. В частности, в течение всего периода наблюдения не было отмечено случаев возникновения тахикардии и отеков. Отсутствие отеков — частого побочного эффекта БКК на фоне лечения Арифамом — объясняется способностью индапамида вызывать венозную релаксацию путем снижения чувствительности венозной стенки к катехоламинам — это предотвращает развитие отеков, которые могут возникать при приеме амлодипина (рис. 3).

Кроме того, использование ретардной формы индапамида снижает риск развития гипокалиемии. Важным преимуществом сочетанного использования индапамида ретард и амлодипина является метаболическая нейтральность обоих препаратов. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что Арифам® обеспечит хорошую переносимость терапии и будет безопасным для широкого круга пациентов с АГ.

Можно ли ожидать значимого влияния на прогноз при использовании фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина?

Оба компонента этой комбинации продемонстрировали в клинических рандомизированных исследованиях достоверное снижение риска развития СС-осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании HYVET с участием 3845 пациентов с АГ терапия на основе индапамида ретард обеспечила значимые преимущества в улучшении прогноза по сравнению с плацебо. Так, на фоне терапии

с индапамидом ретард риск общей смертности был снижен на 21%, а риск фатального и нефатального инсульта — на 32%.

Для амлодипина получены не менее весомые данные, подтверждающие его эффективность в профилактике СС-осложнений, в частности — инсульта.

Метаанализ 12 исследований с участием 94 338 пациентов подтвердил эффективность амлодипина в снижении риска развития этого тяжелого сосудистого осложнения. По данным метаанализа, терапия амлодипином приводила к снижению риска инсульта на 16% по сравнению с сартанами и на 18% по сравнению с ингибиторами АПФ (J.G. Wang, 2007).

Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанное применение индапамида ретард и амлодипина будет особенно эффективным в снижении риска развития инсульта. Это подтверждает и анализ результатов пяти клинических исследований с участием более 31 тыс. пациентов с АГ, представленный на последнем Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC, 2014). Показано, что комбинация БКК

и диуретика превосходит другие антигипертензивные комбинации в профилактике инсульта на 23% (F. Messerli et al., 2014).

Таким образом, несмотря на большое количество доступных антигипертензивных препаратов, проблема контроля САД в клинической практике остается актуальной. Первая в мире фиксированная комбинация индапамида ретард и амлодипина (Арифам®) может стать новым и эффективным решением проблемы нормализации и контроля САД у широкого круга пациентов. Назначить Арифам® можно как нелеченым больным с преобладанием повышения уровня САД над повышением ДАД (с высоким пульсовым АД, а также больным с изолированной систолической АГ), так и пациентам, у которых сохраняется высокий уровень САД, несмотря на лечение антигипертензивными препаратами.

Подготовила Наталья Очеретяная

37

АРИФАМ®

Комбинация 2-х мощных вазодилататоров

Арифон ретард* Амлодипин*

Новая сила для контроля САД!

1 раз в сутки

Эффективная защита от инсульта! 1,2,3

1. Вывод сделан на основе публикации M.E. Safar, J. Blacher, Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 2, Peters R, Beckett N, European Heart Journal (2014) 35, 1712-1718, 3. Law MR, Morris JK, Wald NJ, BMJ 2009;338:b1665.

*ССТАД: 1 таблетка содержит 1,5 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина бисацата, что эквивалентно 5 мг амлодипина, либо 13,87 мг амлодипина бисацата, что эквивалентно 10 мг амлодипина, ЛКАРСКА ФОРМА. Таблетки с модифицированным высвобождением, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУППА: Антагонисты кальция и диуретики. Код АТС C03B A02. ПОКАЗАНИЯ: Лечение артериальной гипертензии у пациентов, у которых необходимо лечение индапамидом и амлодипином в дозах, указанных в фоновых комбинациях, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к действующим веществам, другим препаратам сульфонилсечевым, похідним дигідропіридину або будь-яких допоміжних речовинах, Ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), Печінкова енцeфалопатія або тяжке порушення функцій печінки, Гіпокаліємія, Тяжка артеріальна гіпотензія, Шок (включаючи кардіогенний), Обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня), Серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Одна таблетка на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачає для ініціації терапії. За необхідності зміни дозування слід провести індивідуальне титрування кожного з компонентів комбінації. При порушенні функцій нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнти з порушенням функцій печінки: при тяжких порушеннях функцій печінки лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів з порушеннями функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості - розпочати лікування з найнижчої дози. Пацієнтам похилого віку Арифам® слід застосовувати з урахуванням функцій нирок. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Особливі застереження: Печінкова енцeфалопатія: Застосування Арифаму® слід негайно припинити. Фотосенсибілізація: При повній реакції фотосенсибілізації під час лікування прийом діуретика рекомендується припинити. Запобіжні заходи при застосуванні: Гіпертонічний криз: Шляхові дослідження з безпечною ефективністю амлодипіну у стані гіпертонічного кризу не проводились. Баланс води та електролітів: Рівень натрію і калію в плазмі крові: слід визначати перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу. Гіпокаліємія: Зниження рівня калію в плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тiazидних та тiazидоподібних діуретиків, особливо у похилого віку, пацієнтів, які недостатньо харчуються та/або приймають багато медикаментів, пацієнтів з цирозом печінки, що супроводжується набряками й асцитом, пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю. Хворі, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або отриманого генезу, також належать до групи ризику. Перше визначення рівня калію в плазмі крові слід виконати упродовж першого тижня лікування, надалі необхідний більш частий контроль. Рівень калію в плазмі крові: Тiazидні та тiazидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію калію з сечею і призводити до незначного й тимчасового підвищення рівня калію в плазмі крові. У таких випадках слід припинити лікування та обстежити функцію паратиреоїдних залоз.Рівень глюкози в крові: контроль рівня глюкози в крові є важливим для хворих на цукровий діабет, особливо за наявності гіпокаліємії. Серцева недостатність: пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. Функція нирок: гіпокаліємія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, асоційована зі збільшенням гломерулярної фільтрації і може погіршити наявну ниркову недостатність. Амлодипін не піддається діалізу. Рівень сечової кислоти в крові: у пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри. Функція печінки: пацієнти з порушеннями функцій печінки легкого та помірного ступеня препарат слід застосовувати з обережністю, лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчої дози. Пацієнти похилого віку: препарат слід застосовувати з урахуванням функцій нирок. Арифам® не слід призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лапла або мальабсорбцією глюкози та галактози. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ: Не рекомендується комбінації: з літєм, з дантролоном (інфузія), з грейфрутом або грейфрутовим соком. Комбінації, які потребують застереження при застосуванні: з препаратами, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует"; з нестероїдними протизапальними засобами (системного застосування), в тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 та ацетилсаліциловою кислотою у великих дозах (≥ 3 г/добу), з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, з іншими сполуками, які можуть спричинити виникнення гіпокаліємії, з серцевими глікозидами, з баклофеном, інгібіторами СУРЗМ, індукторами СУРЗМ, симпатомітиками. Комбінації, що потребують уваги: з калієвберігаючими діуретиками, з йодоконтрастними засобами, з міграміноподібними антидепресантами, нейрорепліками, з солями калію, з циклофосфаном, такролімусом, з кортикостероїдами, тетраэаэаэидом (системної дії). Гіпотензивні ефекти амлодипіну потенціюють гіпотензивну дію інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями (адитивний ефект). ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД БАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДЮ: Застосування препарату під час вагітності не рекомендується. Препарат протипоказаний під час годування груддю. ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО РОБОТІ З ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ: Якщо у пацієнтів виникли різні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску чи такі побічні реакції, як запаморочення, головний біль, втома або нудота, їх реакція може бути знижена. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Часті (≥ 1/100, < 1/10): гіпокаліємія, сонливість, запаморочення, головний біль, палітація, приливи крові, біль в абдомінальній ділянці, нудота, макулопалузозні висипання, набряк щиколотки, набряк (оEDEMA), втома, Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100): безсоння, зміни настрою (у тому числі тригери), депресія, тремор, спотворення смаку (дисгевзія), непереносимість (синдром), гіпестезія, парестезія, порушення зору (у тому числі диплопія), дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, задишка, риніт, блювання, диспепсія, зміна ритму дефекації (у тому числі діарея та запор), сухість у роті, запор, пурпура, алопеція, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема, артралгія, міалгія, судини, біль у спині, порушення сечовивідання, ніктурія, часте сечовивідання, імпотенція, гінекомастія, біль у грудній клітці, астенія, біль, нездужання, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла. Рідко (≥ 1/1000, < 1/100): сплутаність свідомості, вертіго, Дуже рідко (≥ 1/10000): нейкліація, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, аліментарна диспепсія, гемолітична анемія, алергічні реакції, гіпергідроз, гіперкаліємія, гіпернатріємія, периферична нейропатія, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь), аскупіт, кашель, пароксизм, гастрит, гіперплазія яєч, гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функцій печінки, ангіоEDEMA, кров'яні зливи, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформна еритема, експлозітивний дерматит, набряк Кінкін, реакції фото-сенсибілізації, ниркова недостатність, Частота невідома: гіпотоніямія з гіпокаліємією, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу "пірует" (можливо летальна), при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцeфалопатії, можливе загострення вже наявного системного червоного вогнища, подовження інтервалу QT на ЕКГ, підвищення рівня глюкози та сечової кислоти в крові під час лікування. При застосуванні амлодипіну повідомлялося про подвійні випадки виникнення екстрапірамідального синдрому. ПЕРЕДОЗУВАННЯ: Інформації щодо передозування препаратом Арифам® у людини немає. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Индапамід — це похідне сульфонамідів з індоліновим кільцем. Фармакологічно споріднене з тiazидними діуретиками, що діє шляхом інгібування реабсорбції натрію у кортикальному сегменті нирок. Индапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) та не впливає на метаболізм вуглеводів. Амлодипін інгібує надходження іонів кальцію групи дигідропіридину (блокатор повільних кальцевих каналів або антагоніст іонів кальцію), що перешкоджає трансмембранному надходженню іонів кальцію до гладких м'язів міокарда та судин. УПАКОВКА: По 15 таблеток у блистері, по 2 або 6 блистерів у коробці. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: За рецептом. Для отримання повної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Арифам® (P/c N UA/13799/01/01, UA/13798/01/01 Наказ № 636 від 09.09.2014).



Сервье-Украина: Киев, ул. Бульварно - Кудрявская, 24.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Для дополнительной информации
посетите сайт www.servier.ua

Влияние снижения ЧСС с помощью ивабрадина на функцию коллатералей у пациентов с хронической стабильной ИБС

По материалам статьи

Steffen Gloekler, Tobias Traupe, Michael Stoller, et al. «The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease» Heart. 2014 Jan; 100 (2): 160-6.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) первоочередным фактором, определяющим прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), является размер инфаркта. По этой причине главной стратегией, направленной на снижение кардиоваскулярной смертности, является уменьшение размера ИМ. Размер инфаркта, в свою очередь, зависит от длительности окклюзии коронарной артерии, размеров зоны ишемии с риском инфаркта, недостаточности коллатерального кровоснабжения зоны ишемии, отсутствия ишемического preconditionирования до инфаркта, а также от потребления кислорода миокардом во время инфаркта. Помимо сокращения периода окклюзии коронарной артерии, перспективным подходом к уменьшению размеров инфаркта является усиление роста коллатеральных артерий.

Целью настоящего исследования, проведенного с участием пациентов с хронической стабильной ИБС, была проверка гипотезы о том, что ивабрадин, принимаемый больными на протяжении 6 мес, улучшает коронарную коллатеральную функцию по сравнению с плацебо.

Методы

В данном проспективном исследовании пациентов с хронической стабильной ИБС (n=46) рандомизировали для получения плацебо (n=23) или ивабрадина (n=23) на протяжении 6 мес. Первичной конечной точкой был индекс коллатерального кровотока (ИКК), полученный в течение последних 10 секунд 1-минутной баллонной окклюзии коронарной артерии, при включении в исследование и по завершении 6 мес терапии.

Вторичными конечными точками были степень смещения сегмента ST, по данным внутрикоронарной ЭКГ, и появление стенокардии во время 1-минутной окклюзии коронарной артерии.

Коронарную ангиографию пациентам проводили с диагностическими целями из-за наличия жалоб на загрудинную боль.

Критериями включения были: возраст старше 18 лет, хроническая стабильная ИБС с поражением 1-3 сосудов, поддающаяся лечению с помощью чрескожного интервенционного вмешательства. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острый коронарный синдром; ИБС, успешно скорректированная аортокоронарным шунтированием; наличие значимых показаний к назначению β-блокаторов; ЧСС в покое <50 уд/мин без приема каких-либо препаратов; синдром больного синуса; атриовентрикулярная блокада 2 степени и выше или синусно-предсердная блокада; фибрилляция предсердий; синдром длинного QT; имплантированный водитель ритма; тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин); гиперчувствительность к ивабрадину или вспомогательным веществам.

Оценка во время инвазивной коронарной процедуры

ИКК определяли путем одновременного измерения среднего давления в аорте, давления в дистальном участке коронарной артерии во время окклюзии, центрального венозного давления. ИКК рассчитывали по формуле: $ИКК = (P_{оккл} - ЦВД) / (P_{аорт} - ЦВД)$, где $P_{оккл}$ — давление в дистальном участке коронарной артерии во время окклюзии, $P_{аорт}$ — среднее аортальное давление, ЦВД — центральное венозное давление.

Результаты

По возрасту, полу, факторам кардиоваскулярного риска и принимаемым кардиоваскулярным препаратам группы не различались.

Исходно они не различались и по ЧСС покоя, АД, ФВ ЛЖ, показателям конечного диастолического давления ЛЖ.

Первичная конечная точка. В группе плацебо ИКК снизился с исходных $0,140 \pm 0,097$ до $0,109 \pm 0,067$ в конце наблюдения ($p=0,12$); в группе ивабрадина он повысился с $0,111 \pm 0,078$ до $0,156 \pm 0,089$ ($p=0,0461$).

Разница между исходным ИКК и соответствующим показателем, полученным после 6 мес наблюдения, составила $-0,031 \pm 0,090$ в группе плацебо и $+0,040 \pm 0,094$ в группе ивабрадина ($p=0,0113$) (рис.).

На протяжении наблюдения частота сердечных сокращений (ЧСС) повысилась на $0,2 \pm 7,8$ уд/мин в группе плацебо и снизилась на $8,1$ уд/мин в группе ивабрадина ($p=0,0089$).

Вторичная конечная точка. Смещение сегмента ST, оцениваемое с помощью внутрикоронарной ЭКГ, с поправкой на амплитуду R/S, в группе плацебо увеличилось с исходных $0,241 \pm 0,324$ до $0,291 \pm 0,303$ ($p=13$) в конце наблюдения, в группе ивабрадина — уменьшилось с $0,353 \pm 0,279$ до $0,181 \pm 0,163$ ($p=0,0196$).

Таким образом, в данном клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании впервые продемонстрирована эффективность ивабрадина в улучшении функции коронарных коллатералей, которое сопровождалось уменьшением эхокардиографических проявлений ишемии.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Более детальную информацию можно найти по адресу:

<http://heart.bmj.com/content/early/2013/11/01/heartjnl-2013-304880.full.html>

Комментарий специалиста

Член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко:



А.Н. Пархоменко

Коллатеральный кровоток — одна из физиологических детерминант, определяющих возможности обеспечения достаточного кровоснабжения тканей в условиях стенозирующего атеросклеротического поражения артерий как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Несомненно, что развитая система коллатерального кровообращения у больных со стабильной ИБС, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, является не только компенсаторным фактором приспособления к условиям хронической ишемии, но и благоприятным фактором ограничения размера ишемического поражения миокарда (и предупреждения фатальных аритмий) при внезапной окклюзии коронарной артерии — остром коронарном синдроме (ОКС).

Наличие коллатерального кровотока в зону кровоснабжения стенозированной коронарной артерии и после перенесенного ОКС, наряду с размером инфаркта, гемодинамической состоятельностью сердца, также важно для дальнейшего течения заболевания и компенсации физических и психоэмоциональных нагрузок.

При этом несостоятельность системы коллатерального кровотока (даже без увеличения степени стенозирования артерии) тоже может быть причиной дестабилизации течения ИБС с возрастанием тяжести стенокардии, увеличением аритмий и нарастанием сердечной недостаточности.

В качестве стимулов для развития системы коллатерального кровотока при нарушении тока крови по сосуду (фактически ангиогенеза и неоангиогенеза) выступают различные метаболические, физические факторы. Среди последних — известное напряжение сдвига (физиологический термин для характеристики ламинарности движения крови в сосуде). На фоне замедления ритма сердца, вызываемого использованием ивабрадина, авторы исследования получили достоверное влияние на коллатеральный кровоток — увеличение его индекса. При этом в группе плацебо подобных сдвигов обнаружено не было. Следует подчеркнуть несколько особенностей этого исследования. Оно построено методологически очень грамотно, с использованием инвазивных методов исследования коронарного кровотока. Для выяснения влияния индуцированного ивабрадином воздействия на ангиогенез выбран достаточный для этого срок — 6 мес.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что замедление ритма сердца, вызываемое применением бета-блокаторов, не имеет подобного влияния на коллатеральное кровоснабжение миокарда ввиду способности препаратов этой группы повышать тонус коронарных сосудов и уменьшать их способность к вазодилатации при физической нагрузке. Именно уникальные свойства ивабрадина к замедлению ритма сердца без влияния на тонус сосудов, инотропизм сердца, наряду с улучшением коллатерального кровотока, у больных со стабильной ИБС создают предпосылки для улучшения клинических симптомов заболевания.

В случае же развития острой окклюзии коронарной артерии тромбом при ОКС этот же механизм способен защитить миокард в зоне риска и сохранить его жизнеспособность до проведения реперфузионной терапии тромблизисом или интервенционным вмешательством, уменьшая окончательный размер некроза.

Таким образом, применение ивабрадина (Кораксана) у пациентов с ИБС и наличием стенозирующего атеросклероза обеспечивает дополнительные преимущества по улучшению перфузии миокарда, что способствует более эффективному контролю клинических проявлений ИБС.

Кораксан улучшает функцию коллатералей

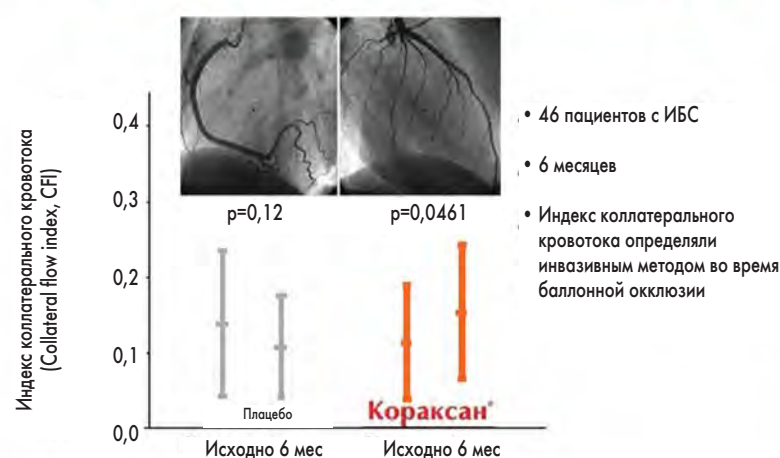


График построен по данным исследования S. Gloekler et al. (Heart, 2013)

Кораксан®

Ивабрадин

10-15 мг в сутки в 2 приема

Пациентам с ИБС для уменьшения симптомов стенокардии¹ и риска ИМ²



1. КОРАКСАН® (P/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), з урахуванням змін, що подані на реєстрацію (<http://www.dec.gov.ua>)). 2. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial Kim Fox, Ian Ford, P. Gabriel Steg, Michel Tendera, Michele Robertson, Roberto Ferrari on behalf of the BEAUTIFUL investigators. European Heart Journal (Aug 2009) doi:10.1093/eurheartj/ehp358 Код ATC C01E B17.

Склад і лікарська форма*. Кораксан 5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 5 мг івабрадину. Кораксан 7,5 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 7,5 мг івабрадину. 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 івабрадину перорально двічі на день під час сніданку та вечері. Залежно від відповіді на лікування дозу івабрадину 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 доброї переносимості ЧСС 50-60 уд./хв дозу 5 мг івабрадину двічі на день залишають незмінною. Якщо ЧСС залишається на рівні < 50 уд./хв у спокої або пацієнт відчуває симптоми, зумовлені 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 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. АВ-блокада III ступеня. Комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати похідні азолу (кетоконазол та ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), протівірусні препарати (нелфінавір, ритонавір) та нефазадон. **Особливості застосування*.** Аритмії. Івабрадин не рекомендовано застосовувати пацієнтам з фібриляцією передсердь та іншими видами аритмій, які впливають на функцію синусового вузла. Під час лікування івабрадином рекомендується регулярний клінічний моніторинг стану пацієнтів з метою своєчасної діагностики розвитку миготливої аритмії. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, порушеннями внутрішньопушечковою провідності (блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса) та шлуночковою десинхронізацією мають знаходитися під ретельним наглядом. Пацієнтам з АВ-блокадою II ступеня не рекомендовано призначати івабрадин. Не рекомендовано призначати івабрадин пацієнтам, у яких ЧСС у стані спокою до початку лікування становить менше ніж 60 уд./хв. Якщо під час лікування ЧСС у спокої знижується нижче 50 уд./хв або пацієнт відчуває симптоми, які є проявами брадикардії, дозу необхідно поступово зменшити або застосування препарату припинити. Застосування з блокаторами кальцевих каналів верапамілом або дилтіаземом не рекомендоване. Пацієнтам з ХСН NYHA IV івабрадин слід застосовувати з обережністю. Інсуліл. Івабрадин не рекомендовано призначати пацієнтам відразу після перенесеного інсульту. Функція сітківки. З обережністю слід призначати пацієнтам з пігментним ретинітом. Пацієнтам з артеріальною гіпотензією івабрадин слід призначати з обережністю. Фібриляція передсердь. Кардіоаритмії. Проводити ДС-кардіоверсію, яка не є невідкладною, рекомендується не раніше ніж через 24 години після останнього прийому івабрадину. Пацієнтам, які мають подовжений інтервал QT вродженого генезу або приймають препарати, що подовжують інтервал QT, слід уникати застосування івабрадину. Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які потребують змін у лікуванні, слід контролювати артеріальний тиск. До складу препарату входить лактоза. **Взаємодії*.** Протипоказане одночасне застосування івабрадину та сильних інгібіторів CYP3A4. Не рекомендовано до застосування у комбінації з інгібіторами CYP3A4 помірної дії (дилтіазем та верапаміл). Одночасне застосування, що потребує обережності: калійзберігаючі діуретики (тіазиди та петльові), інші інгібітори CYP3A4 помірної дії, грейпфрутовий сік, стимулятори CYP3A4. Фертильність. Вагітність та лактація: протипоказано застосування івабрадину. Необхідно брати до уваги при керуванні автомобілем та при роботі з механізмами* – можливе виникнення тимчасового порушення зору (поява світлових спалахів перед очима або розмите бачення внаслідок раптових змін інтенсивності світла). **Побічні реакції*.** Найчастіші: фотопсії (фосфени). **Часті:** головний біль, розмите бачення, нудота, брадикардія, АВ-блокада I ступеня (на ЕКГ – подовження інтервалу PQ), шлуночкова екстрасистолія, неконтрольована артеріальна гіпертензія. **Нечасті:** еозинофілія, гіперурікемія, синкопе, вертиго, підсилене серцевбиття, надшлуночкова екстрасистолія, гіпотензія, диспное, нудота, запор, діарея, ангіоневротичний набряк, висипання, м'язові спазми, астенія, втома, підвищення вмісту креатиніну плазми, подовження інтервалу QT на ЕКГ. **Рідкі:** еритема, свербіж, кропив'янка, нездужання. **Дуже рідкі:** фібриляція передсердь, АВ-блокада II ступеня, синдром слабкості синусового вузла. **Передозування*.** Передозування може призвести до тяжкої та тривалої брадикардії. Тяжкі форми брадикардії потребують симптоматичної терапії у спеціалізованих закладах. **Властивості*.** Івабрадин впливає виключно на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Івабрадин діє шляхом селективного та специфічного інгібування I-каналів синусового вузла серця, контролює спонтанну діастолічну деполіризацію синусового вузла й таким чином зменшує ЧСС. Івабрадин дозозалежно зменшує ЧСС. Категорія відпуску. За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері; по 2 або по 4 блистери в картонній коробці.



Представництво /Le Laboratoire Servier 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 і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.



Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб

За матеріалами III науково-практичної конференції

18-19 березня в м. Києві відбулася III науково-практична конференція «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб», співорганізаторами якої виступили Національна медична академія післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика та ДУ «Інститут серця МОЗ України». Під час заходу обговорювалися питання клінічної значущості сучасних методів функціональної діагностики.

Доповідь доцента кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук Віктора Олександровича Куця було присвячено діагностиці та лікуванню брадиаритмій (БА).



Залежно від клінічних особливостей БА класифікують як постійні або інтермітуючі. Постійні БА поділяють на синдром слабкості СВ (СССВ) та АВ-блокаду (на фоні СР або ФП). СССР маніфестує вираженою стійкою СВ (хронотропною недостатністю) зі стійкими замісними ритмами; синоатріальною (СА-) блока-

дою II-III ст., синус-арестом (зупинкою СВ), синдромом «тахі-бради». Інтермітуюча БА буває доведеною (з ЕКГ-підтвердженням) і можливою (без ЕКГ-підтвердження). Доведена БА має внутрішній і зовнішній варіанти. Внутрішній варіант включає пароксизмальну АВ-блокаду, СА-блокаду й синус-арест (у тому числі синдром «тахі-бради»), ФП з повільним шлуночковим ритмом. Причинами зовнішнього варіанта БА є вагус-індукований синус-арест/АВ-блокада та ідіопатична (аденозинова) АВ-блокада. До інтермітуючої форми БА належать блокади НПП, рефлекторне синкопе (тилт-індуковане, синдром каротидного синуса), синкопе, пов'язане з нез'ясованими причинами.

Для діагностики постійної БА достатньо виконання стандартної ЕКГ. У разі інтермітуючої БА необхідні більш тривала реєстрація ЕКГ (амбулаторне моніторування за Холтером, імплантація монітора), проведення провокаційних проб або електрофізіологічного дослідження (для документування брадикардії). Для визначення необхідності електрокардіостимуляції (ЕКС) при БА використовують такі принципи: 1) ЧСР, нижче якої ЕКС є абсолютно показаною, не встановлена; 2) найбільше значення для вирішення питання щодо проведення ЕКС має наявність чіткого зв'язку між симптоматикою і БА; 3) завжди є виправданими спроби задокументувати ЕКГ під час синкопе. У пацієнтів з інтермітуючою БА показаннями до ЕКС є: 1) дисфункція СВ, якщо задокументовано симптомну брадикардію (через небезпеку СА-блокади або зупинки СВ) (I, B); 2) інтермітуюча/пароксизмальна АВ-блокада II і III ст (I, C); 3) зворотні, непередбачувані рефлекторні синкопе на тлі документованих симптомних пауз унаслідок зупинки СВ і/або АВ-блокади в осіб ≥ 40 років (IIa, B); 4) безсимптомні паузи тривалістю > 6 с унаслідок зупинки СВ, СА- або АВ-блокади у пацієнтів із синкопе в анамнезі (IIa, C). ЕКС не показана при зворотних причинах БА (III, C). Вибір режиму ЕКС за стійкої БА здійснюється таким чином: 1) дисфункція СВ – 2-камерна ЕКС зі збереженням АВ-проведенням, що дозволяє зменшити ризик ФП та інсульту, уникнути синдрому ЕКС та покращити якість життя (I, A – порівняно з VVI; I, B – порівняно з AAI); 2) хронотропна недостатність, особливо в молодих і фізично активних осіб, – частотна адаптація (IIa, C); 3) АВ-блокада при збереженому СР – 2-камерна ЕКС, що дозволяє уникнути синдрому ЕКС та покращити якість життя (IIa, A); 4) АВ-блокада на тлі постійної ФП – шлуночкова ЕКС (базова ЧСР 70/хв) з частотною адаптацією (VVIR); 5) наявність показань до ЕКС, знижена ФВ ЛШ, очікувано висока частка правошлуночкової стимуляції – первинна імплантація системи для серцевої ресинхронізуючої терапії.

Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов виступив з доповіддю «Оцінка ризику і первинна профілактика інсульту у хворих з фібриляцією передсердь». Основою для прийняття рішень щодо необхідності профілактики тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь (ФП) є шкала CHA₂DS₂-VASc. Якщо за цією шкалою пацієнт набирає ≥ 2 бали, йому показана анти-тромботична терапія. Загалом профілактику інсульту



здійснюють у трьох клінічних ситуаціях: 1) за персистуючої ФП, якщо хворого готують до електричної або медикаментозної кардіоверсії; 2) у пацієнтів з ФП на тлі декомпенсації кровообігу; 3) при постійній ФП.

Показаннями до відновлення/збереження синусового ритму (СР) у хворих з персистуючою ФП є:

1) перший епізод аритмії; 2) нечасті пароксизми; 3) симптомний перебіг попри адекватний контроль частоти серцевого ритму (ЧСР); 4) молодий вік пацієнта, у якого відсутня будь-яка інша серцево-судинна патологія; 5) серцева недостатність (СН), що маніфестувала після ФП або одночасно з нею; 6) відповідне бажання хворого. У дослідженні AFFIRM було продемонстровано доцільність боротьби за СР. Так, його відновлення асоціювалося зі зменшенням відносного ризику на 46%. Іншим фактором виживання в цих пацієнтів був прийом варфарину, який зменшував відносний ризик на 53%. До речі, за даними великого (n=16274) дослідження M.L. Hansen і співавт. (2015), у хворих, які перед кардіоверсією приймали пероральні антикоагулянти, виживання виявилось значно кращим, ніж у пацієнтів, які цю терапію не отримували. Відновлення СР можна досягти за допомогою різних стратегій. Так, іноді впродовж 3 тижнів амбулаторно призначають антикоагулянти. В інших випадках здійснюють черезстраховідну ехокардіографію (ЕхоКГ) з метою візуалізації у вуску лівого передсердя (ЛП) тромбу чи його маркерів. До останніх, зокрема, належать феномен спонтанного контрастування, а також механічна дисфункція вуску ЛП (ВЛП), тобто уповільнення (до < 25 см/с) у ньому потоку крові та формування умов для гемостазу. За нашими даними, маркери тромбозу можна виявити, перше, за допомогою тканинної доплерографії, оцінюючи швидкість руху верхівки ВЛП, а по-друге, в М-режимі трансторакальної ЕхоКГ, досліджуючи скорочення ВЛП. Останній метод доцільно використовувати у пацієнтів з відносно невеликим ризиком тромбоутворення. Якщо візуалізується тромб або його маркери, перед кардіоверсією необхідно призначати антикоагулянти з повторним проведенням ЕхоКГ (для оцінки ефективності цих препаратів). За відсутності тромбу у ВЛП кардіоверсію виконують одразу, а для профілактики тромбоемболічних ускладнень перед втручанням достатньо ввести гепарин (Європейське товариство кардіологів, 2010). Після відновлення СР призначають 4-тижневу антикоагулянтну терапію (варфарин або дабігатран). Далі залежно від результатів оцінки факторів ризику антикоагулянти або відмінюють, або залишають для тривалого прийому. Показано, що проведення черезстраховідної ЕхоКГ має деякі переваги перед «неселективним» призначенням 3-тижневого курсу антикоагулянтної терапії. Остання стратегія рекомендована у разі неможливості виконати черезстраховідну ЕхоКГ.

Обґрунтування доцільності антикоагулянтної терапії при декомпенсації СН було здійснено в рандомізованому клінічному дослідженні SOLVD, у якому взяли участь пацієнти із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Призначення таким хворим варфарину асоціювалося з дещо кращим прогнозом, ніж за відсутності прийому антикоагулянтів. Імовірно, позитивна дія варфарину реалізувалася саме завдяки впливу на хворих з ФП. Водночас у настанові Європейського товариства кардіологів із СН (2012) наголошується, що застосування антикоагулянтів сприяє зменшенню у таких хворих смертності лише при супутній ФП (клас рекомендацій I, рівень доказів A). Проте ці засоби можуть бути корисними й у разі відсутності ФП, зокрема для зменшення ризику тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у пацієнтів з легеним застоєм та периферійними набряками (I, A).

Тактика антикоагулянтної терапії при постійній ФП добре відома практичним лікарям. У цьому аспекті доцільно розглянути лікування субклінічної ФП, яка виникає на тлі дисфункції синусового вузла (СВ), після інсульту/транзиторної ішемічної атаки (ТІА) або кардіоверсії (з приводу персистуючої ФП). Для діагностики цієї аритмії використовують електрокардіографічне (ЕКГ) моніторування за Холтером. Якщо аритмічний епізод, який відповідає ЕКГ-критеріям ФП, триває < 30 с, його розцінюють як нестійку передсердну тахіаритмію. Отже, у випадках, коли часті субклінічні пароксизми тривають протягом незначного проміжку часу (постійно-зворотна ФП), доцільність призначення антикоагулянтів не є безумовною і залежить від інших чинників.

Розглянемо клінічний приклад. Пацієнтка 57 років упродовж тривалого часу страждає на артеріальну гіпертензію (АГ). Протягом 8 років у хворої реєструють ФП, що в останні два роки стала постійною. Шість місяців тому перенесла ТІА. Приймає варфарин у дозі 10 мг/добу. Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становить 1,5. Зрозуміло, що у цієї пацієнтки варфарин не забезпечує надійного захисту від інсульту; імовірно, вона є генетично нечутливою до цього засобу. Американські експерти допускають підвищення дози варфарину для досягнення цільового МНВ, але ця тактика, на наш погляд, не виправдана, оскільки збільшує ризик геморагічних ускладнень. У таких ситуаціях доцільніше перевести хвору на один з нових пероральних антикоагулянтів.

У другій доповіді професор О.Й. Жарінов розповів про особливості діагностики та лікування тріпотіння передсердь (ТП). Актуальність проблеми полягає в тому, що, хоча ФП і ТП нерідко співіснують і мають схожі ознаки, тактика ведення хворих з цими аритміями неоднакова. Загалом за своїми характеристиками ТП є набагато ближчою до масового ентру передсердної тахікардії. Останній властива постійна морфологія передсердних хвиль, частота яких зазвичай становить > 250 /хв. ТП поділяють на істмусзалежне (типове) та істмуснезалежне (атипове). Типове ТП поділяють залежно від напрямку руху хвилі збудження, атипове – на право- й лівопередсердні варіанти.

Найпоширенішою є істмусзалежна (типова) форма ТП. Під істмусом розуміють перехід між трикуспідальним клапаном та гирлом нижньої порожнистої вени. Істмус – основний об'єкт катетерних втручань. Отже, істмусзалежне ТП є серцевою аритмією, чутливою до радіочастотної абляції. При цій формі ТП циркуляція хвилі збудження re-entru відбувається по міжпередсердній перегородці та вільній стінці камери. Якщо імпульс спрямований проти руху годинникової стрілки (вгору по перегородці та вниз по вільній стінці), на ЕКГ реєструють негативні хвилі в нижніх фронтальних/лівих грудних та позитивні хвилі в правих грудних відведеннях. Цей варіант реєструють у більшості випадків типової форми ТП. Практична значущість його діагностики полягає в надвисокій чутливості до інвазивних методів лікування, які ефективніші, ніж медикаментозна терапія. Особливим показанням до катетерного втручання є виникнення такого варіанта ТП у хворих з ФП, які приймають антиаритмічні засоби. До речі, при ТП з проведенням імпульсу по додаткових шляхах у катетерних лабораторіях одночасно або послідовно виконують деструкцію двох зон – кавотрикуспідального істмусу та атріовентрикулярних (АВ) шунтів.

Лікарі обов'язково мають звертати увагу на частоту передсердних хвиль. На тлі прийому антиаритмічних засобів вона може виявитися суттєво меншою, ніж 220-250/хв, проте досягнення такого показника не завжди є корисним. Справа в тому, що уповільнення передсердної імпульсації дозволяє АВ-з'єднанню проводити на шлуночки не частину, а всі генеровані хвилі. Унаслідок цього проведення 2:1 замінюється проведенням 1:1, а це закономірно асоціюється зі збільшенням частоти шлуночкових скорочень. Аналогічна ситуація виникає, коли пацієнтам з ФП, не уповільнюючи ЧСР, призначають антиаритмічний засіб I класу. При цьому частота передсердної імпульсації зменшується, ФП трансформується в ТП із проведенням 2:1 (у кращому випадку) або 1:1 (у гіршому випадку), зростає ризик розвитку

фібриляції шлуночків. Проведення 1:1 формується не лише за наявності додаткових шляхів, а й без них, наприклад, якщо хворому з ФП призначають певні антиаритмічні засоби з М-холінолітичною активністю. Загалом контроль ЧСР при ТП — досить складне завдання. Так, у пацієнтів із проведенням 4:1 завжди існує небезпека як «перелікування», так і «недолікування». Дійсно, з одного боку, подальше посилення антиаритмічної терапії загрожує виникненням внутрішньосерцевих блокад, а з іншого, при недостатньому обсязі лікування на тлі психоемоційного або фізичного навантаження можливий стрибок проведення до 2:1. У таких ситуаціях дати універсальні поради неможливо, але багатьом пацієнтам доцільно призначати невеликі дози серцевих глікозидів і/або β-адреноблокаторів. Також важливо пам'ятати, що при постійній ТП іноді розвивається тахікардіоміопатія. Імовірно, вона виникає внаслідок, по-перше, причини, яка зумовлює ТП, а по-друге, — неконтрольованої ЧСР, яка порушує серцеву гемодинаміку.

Антиаритмічні ліки при ТП недостатньо ефективно відновлюють СР. Наприклад, ефективність ібутиліду (незареєстрованого в Україні) становить 63%, аміодарону — близько 50%. Відтак у хворих з ТП відновлення СР переважно здійснюють за допомогою або радіочастотної абляції, або електричної кардіоверсії.

Антитромботичну терапію ТП слід призначати за тими самими правилами, що й у пацієнтів з ФП. Отже, базовою умовою її початку є тривалість епізоду ТП >48 год.

Увагу слухачів привернула доповідь **професора О.Й. Жарінова** «Стратифікація ризику і вторинна профілактика ІМ».

Через 28 діб після розвитку гострого ІМ у випадку відсутності рецидивів інфаркту та ознак нестабільності коронарного кровообігу діагностується післяінфарктний кардіосклероз — одна з клінічних форм стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС). Її терапія передбачає насамперед припинення/попередження нападів стенокардії та профілактику нових серцево-судинних подій.

«Керують» стенокардією за допомогою медикаментозних засобів першої та другої ліній (Рекомендації ESC-EACTS, 2013). Починають з призначення органічних нітратів короткої дії (для купірування нападу), які комбінують з ліками, що здатні попереджати епізоди стенокардії, зокрема: 1) бета-адреноблокатори (БАБ) або недигідропіридинові антагоністи кальцію (АК), які уповільнюють серцевий ритм; 2) у разі поганої толерантності/наявності протипоказань до застосування цих препаратів або невеликої ЧСР необхідно обговорити доцільність призначення дигідропіридинових АК; 3) якщо тяжкість стенокардії напруження відповідає >II функціональному класу, необхідно обговорити доцільність призначення комбінації БАБ і дигідропіридинових АК. Іноді до засобів першої лінії треба додати резервні препарати (другої лінії), якими в окремих випадках може повністю замінюватися терапія вибору. До засобів резерву належать ранолазин, органічні нітрати тривалої дії, івабрадин, триметазидин, нікорандил.

Профілактика серцево-судинних подій відбувається завдяки корекції способу життя та впровадженню інших форм контролю за чинниками ризику, чому сприяють освітні програми, розроблені для пацієнтів. Окрім того, до профілактичних заходів належить призначення таких «базисних» засобів, як ацетилсаліцилова кислота — АСК (або інші антиагреганти), статини і блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС). У всіх пацієнтів необхідно розглянути необхідність реваскуляризації міокарда — проведення черезшкірної ангіопластики (ЧКА) зі стентуванням або аортокоронарного шунтування.

Доцільність застосування АСК, яку призначають після ІМ, добре ілюструє співвідношення між користю від препарату та ризиком, асоційованим з його прийомом. При цьому під користю розуміють кількість пацієнтів, у яких вдається попередити 1 «велику» судинну подію на 1 тис. хворих, пролікованих протягом року. Ризик — це кількість пацієнтів, у яких виникає 1 «велика» шлунково-кишкова кровотеча на 1 тис. хворих, пролікованих протягом року. Отже, в осіб з низьким серцево-судинним ризиком і у пацієнтів з АГ при прийомі АСК співвідношення «користь/ризик» становить 1-2/1-2, за стабільної стенокардії і перенесених інсульту/ТІА — 10/1-2, тоді як у постінфарктних хворих — 15/1-2.

Протягом перших 12 міс після розвитку ІМ АСК зазвичай комбінують з іншим антиагрегантом —

похідним тієнопіридину (клопидогрелем або, рідше, прасугрелем чи тикагрелором). Обґрунтування подвійної антитромбоцитарної терапії було здійснено ще в 2001 р. у рандомізованому контрольованому випробуванні (РКВ) CURE. Водночас досі остаточно не з'ясовано, чи має сенс призначати два антиагреганти більше як на 12 міс. Частково відповідь на це питання отримано у нещодавно завершеному РКВ DAPT (2014). До дослідження включали хворих, які відповідали таким критеріям: 1) наявність коронарного елутинг-стентування; 2) відсутність прийому пероральних антикоагулянтів; 3) очікувана тривалість життя ≥3 роки; 4) демонстрація високої прихильності до лікування (прийом 80-120% доз без перерв протягом >14 днів). Критерієм виключення була наявність ІМ, інсульту, повторної реваскуляризації міокарда, помірної/тяжкої кровотечі. Рандомізації передували 12-місячний обсерваційний період, впродовж якого пацієнти отримували відкрите лікування АСК з тієнопіридином. Далі хворих рандомізували на основну (АСК + тієнопіридин, n=5020) і контрольну (АСК + плацебо, n=4941) групи, тривалість спостереження за якими становила 18 міс (отже, загальна тривалість дорівнювала 30 міс). Після цього тієнопіридин (у 65% — клопидогрел, у 35% — прасугрел) відміняли і на 3 міс встановлювали ще один обсерваційний період (прийом лише АСК). Було з'ясовано, що після ЧКА з елутинг-стентуванням 30-місячна подвійна антитромбоцитарна терапія має певні переваги перед 12-місячним лікуванням. Так, у разі тривалішого призначення двох антиагрегантів зменшується ризик виникнення тромбозу стента (на 71%, p<0,001), комбінації ІМ + інсульт + смерть (на 29%, p<0,001), ІМ (на 53%, p<0,001). Щоправда, це асоціюється зі збільшенням ризику помірних кровотеч (на 30%, p=0,004), хоча ризик тяжких геморагічних ускладнень практично не змінюється (p=0,15). Загалом вибір на користь тривалої (>12 міс), в тому числі з невизначеним терміном закінчення, подвійної антитромбоцитарної терапії поки що ґрунтується на досить суб'єктивних критеріях: толерантності до обраних препаратів, наявності/відсутності побічних ефектів, ступені ризику повторних серцево-судинних подій. Рішення про доцільність паралельного застосування інгібіторів протонної помпи також треба приймати з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. В будь-якому разі після ЧКА зі стентуванням бажано призначати не генеричні, а оригінальні антиагреганти. Про це, зокрема, свідчать результати дослідження J. Kovacic і співавт. (2014), які встановили, що генеричний клопидогрел порівняно з оригінальним зумовлює зростання частоти тромбозів стента в 2,7 раза.

Проблема антиагрегантної терапії у хворих, які перенесли ІМ, досліджувалася в РКВ PEGASUS-TIMI (2015). Пацієнтів (n=21162) рандомізовано розподілили на основну (тикагрелор 60 або 90 мг 2 рази на добу) і контрольну (плацебо) групи. Спостереження тривало протягом 1-3 років. Первинними кінцевими точками були зменшення ризику серцево-судинних подій (ефективність) та збільшення ризику «великих» кровотеч (безпеки). Тикагрелор виявився ефективнішим за плацебо у зниженні ризику комбінованої події (ІМ + інсульт + серцево-судинна смерть). Проте ефективність обох досліджених доз була однаковою — зниження ризику на 15% для 90 мг (p=0,008) і на 16% для 60 мг (p=0,004). Препарат (незалежно від обраного дозування) частіше (ніж плацебо) спричиняв «великі» й «малі» (за критеріями TIMI) кровотечі, хоча поширеність внутрішньочерепних і фатальних геморагічних ускладнень в основній та контрольній групах була однаковою.

Роль статинів у вторинній профілактиці ІМ можна продемонструвати на прикладі аторвастатину, який у разі його призначення у перші години від розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) зменшує ризик наступної ішемічної події (на 16%, p=0,048) та смертності (на 26%, p=0,02). Критерієм ефективності терапії статином є досягнутий рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНШ). Згідно з Європейською настановою з корекції дисліпідемій (2011) перенесений ІМ є маркером дуже високого серцево-судинного ризику, і тому цільова концентрація ХС ЛПНШ має знижуватися у цих хворих до <1,8 ммоль/л або (якщо такого рівня досягти не вдається) на ≥50% від вихідного значення (І, А). На відміну від європейського підходу, в основі якого лежить концепція цільового рівня ХС ЛПНШ, американський підхід (АСС/АНА) базується на концепції цільової дози статину. Перенесений ІМ потребує високої інтенсивності терапії статинами, тобто

призначення аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу або розувастатину в дозі 20-40 мг/добу. При цьому очікується, що рівень ХС ЛПНШ зменшиться на ≥50% від вихідного.

Блокатори РАС, зокрема інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), призначають на невизначено тривалий термін, якщо на тлі гострого ІМ спостерігалася систолічна дисфункція ЛШ і/або маніфестна СН. Здатність ІАПФ знижувати у таких пацієнтів ризик смерті доведено у РКВ AIRE (на 27%, p=0,002), TRACE (на 22%, p=0,001), SAVE (на 19%, p=0,019), лікувальній гілці SOLVD (на 16%, p=0,0036).

У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST раннє призначення БАБ зменшує ступінь вираження ішемії (І, В) та запобігає розвитку гострого ІМ (І, В). Після гострого ІМ з метою вторинної профілактики БАБ призначають упродовж 1 року (І, В). Для тривалішого використання БАБ після ІМ доказова база відсутня, і рішення про доцільність подальшого прийому цих препаратів лікар має приймати на власний розсуд. Очевидними додатковими аргументами на користь тривалого застосування БАБ є тахікардія, АГ, СН.

Загалом у пацієнтів, що перенесли ІМ, необхідно отримати відповідь на три питання: 1) якою є «залишкова» скорочувальна функція міокарда, тобто величина ФВ ЛШ? 2) чи зберігається клінічно значуща ішемія серцевого м'язу? 3) чи існує небезпека виникнення небезпечних для життя шлуночкових порушень ритму? Отже, через 3 тиж після розвитку гострого ІМ виникає необхідність у стратифікації ризику хворих, яка дозволяє обрати тактику їх подальшого ведення. Така стратифікація базується на результатах навантажувального тестування, за якими виділяють три групи ризику: низький — симптоми відсутні, ≥8 MET; проміжний — <8 MET, маніфестація СН в анамнезі, стенокардія при помірному навантаженні; високий — <5 MET, виникнення гіпотензії і/або шлуночкових порушень ритму під час тестування, ішемія при низькому рівні навантаження і/або її збереження після тестування.

Вкрай важливим для сучасної практики є питання щодо діагностичних підходів у хворих з підозрою на ІХС. РКВ PROMISE (2015) мало встановити оптимальний шлях розпізнавання хронічної ІХС, тобто визначити, що для цього треба насамперед вивчати: анатомію (прохідність) коронарних артерій чи функціональний стан міокарда? Хворих рандомізовано розподіляли на дві групи. В одній з них як метод першого етапу обирали комп'ютерну томографію коронарних артерій (n=4686). В іншій — функціональні (навантажувальні) тести (n=4692), зокрема ядерні (у 67% випадків), ехокардіографічні (у 23% випадків) та електрокардіографічні (у 10% випадків). Наголосимо, що у розвинених країнах перевага часто надається візуалізаційним методам, оскільки навантажувальне електрокардіографічне тестування характеризується відносно низькою чутливістю (45-50%). Після рандомізації за пацієнтами спостерігали впродовж ≥12 міс (медіана спостереження — 25 міс, максимальна його тривалість — 50 міс). Первинною кінцевою точкою вважали комбінацію «смерть + ІМ + нестабільна стенокардія + інші «великі» ускладнення». За результатами дослідження дійшли висновку, що для кінця захворювання діагностичний підхід (коронарна анатомія vs функція міокарда) значення не має (відношення ризику 1,04, p=0,75).

У хворих на стабільну ІХС мета реваскуляризації міокарда — хірургічної чи ендоваскулярної — полягає в поліпшенні прогнозу і/або усуненні симптоматики хвороби. Реваскуляризація міокарда позитивно впливає на прогноз, якщо: 1) атеросклеротична оклюзія становить >50% у стовбурі лівої коронарної артерії (І, А), проксимальній частині лівої передньої низхідної артерії (І, А), єдиної прохідної артерії (І, С); 2) атеросклероз уражає 2 або 3 судини, що асоціюється з дисфункцією ЛШ (І, А); 3) за даними ядерної візуалізації ділянка ішемії охоплює >10% ЛШ (І, В). Своєю чергою, реваскуляризація міокарда дасть змогу контролювати симптоматику, якщо атеросклеротичний стеноз будь-якої локалізації, уражаючи >50% артерії, асоціюється зі стенокардією або її еквівалентом і не «відповідає» на оптимальну медикаментозну терапію (І, А). За даними класичного метааналізу S. Yusuf і співавт. (1994), який охопив результати 7 досліджень (n=2649), абсолютна перевага аортокоронарного шунтування перед консервативним лікуванням спостерігається при систолічній дисфункції ЛШ. Так, через 5 років смертність після реваскуляризації

Продовження на стор. 42.

Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб

Продовження. Початок на стор. 40.

міокарда становить 13,3%, тоді як на тлі лікарської терапії вона сягала 25,2%. У більшості випадків завдяки аортокоронарному шунтуванню збільшувалася ФВ ЛШ, але навіть якщо цього не відбувалося, ступінь вираження СН знижувався.

Таким чином, реалізація вторинної профілактики ІМ відбувається завдяки: 1) стратифікації ризику – ранній (одразу після діагностики ІМ) та пізній (на початку постінфарктного періоду); 2) медикаментозному лікуванню (АСК, статини, ІАПФ – невідзначено довго; другий антиагрегант і БАБ – впродовж ≥ 6 -12 міс); 3) проведенню коронароангіографії з наступним вирішенням питання щодо доцільності ревазуляризації міокарда.

Доповідь «Псевдоінфарктні зміни ЕКГ» презентував асистент кафедри променевої діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Михайло Степанович Сороківський.



В основу ЕКГ-критеріїв інфаркту міокарда (ІМ) покладено положення Універсального визначення (2007). Так, діагноз гострого («нового») ІМ з елевациєю сегмента ST встановлюють, констатуючи підйом цього сегмента в точці J у 2 послідовних відведеннях: 1) для V_2 - V_3 – на $\geq 2,5$ мм у чоловіків віком < 40 років, на $\geq 2,0$ мм у чоловіків віком

≥ 40 років, на $\geq 1,5$ мм у жінок; 2) для інших відведень – на $\geq 1,0$ мм. Ці критерії вважаються правильними, якщо відсутні блокада лівої ніжки пучка Гіса (НПГ) та гіпертрофія ЛШ (ГЛШ). Гострий («новий») ІМ без елевациї сегмента ST діагностують при «новій» горизонтальній і/або косинизхідній депресії цього сегмента на $\geq 0,5$ мм у 2 послідовних відведеннях. Інший критерій такої форми ІМ полягає в «новій» інверсії зубця Т на $\geq 1,0$ мм у 2 послідовних відведеннях, у яких наявний виражений зубець R або амплітуда $R > S$. Розпізнавання «перенесеного» ІМ ґрунтується на таких ознаках: 1) у V_2 - V_3 – зубець Q шириною $\geq 0,02$ с або наявність графіки QS; 2) у групах I, aVL, V_6 , або V_4 , V_5 , V_6 , або II, III, aVF – зубець Q шириною $\geq 0,03$ с/глибиною $\geq 1,0$ мм або наявність графіки QS у 2 відведеннях з наведених груп; 3) у V_1 - V_2 – зубець R висотою $\geq 4,0$ мм і амплітуда $R > S$ за наявності позитивного зубця Т (якщо немає блокади правої НПГ). За відсутності патологічного зубця Q відхилення сегмента ST та інверсія зубця Т не є специфічними ознаками «перенесеного» ІМ. Позбавлена специфічності й відсутність наростання зубців R від V_1 до V_4 . У разі наявності сумнівів щодо діагностичної значущості «інфарктних» змін ЕКГ корисними є результати інших додаткових методів дослідження: збільшення рівня сироваткових маркерів міокардального некрозу, зниження/відсутність сегментарної скоротливості (ЕхоКГ або інші візуалізуючі методи), ознаки серйозного порушення або повного припинення кровотоку у вінцевій артерії (коронароангіографія).

За походженням інфарктоподібні зміни ЕКГ поділяють на кардіальні та екстракардіальні. Зміни кардіального генезу зумовлені органічними і функціональними причинами. До органічних належать гіпертрофія шлуночків, міокардит, перикардит, амілоїдоз серця, феномен WPW. Функціональними причинами є синдром ранньої реполяризації шлуночків, синдром Бругада, «посттахікардіальний» синдром та ін. Екстракардіальні зміни ЕКГ виникають унаслідок патології дихальної системи (ТЕЛА, напружений пневмоторакс), травної системи (гострий перитоніт, наприклад при гострому панкреатиті, перфоративній виразці шлунка/дванадцятипалої кишки), центральної нервової системи (субарахноїдальний крововилив, травма головного мозку), електролітного обміну (гіперкаліємія, гіперкальціємія), онкологічних захворювань, гіпотермії. Зрозуміло, що розпізнавання наведених причин має базуватися на виявленні характерних для них клінічних ознак.

Проте існують певні ЕКГ-зміни, які можуть нашкодити на правильний діагноз. Нижче вкажемо деякі з них. Міокардиту властиві такі ознаки, як синусова тахікардія, розширення комплексу QRS і подовження

інтервалу QT, поширена інверсія зубця Т, шлуночкові аритмії, інші порушення серцевого ритму і провідності. Перикардит характеризується специфічною ЕКГ-динамікою, яка проходить 4 стадії: I – у більшості відведень виникає конкордантний «сідлоподібний» підйом сегмента ST, який не супроводжується формуванням патологічного зубця Q (відображає субепікардіальне ураження міокарда, триває до 2 тижнів); II – зниження сегмента ST і згладження зубця Т; III – утворення від'ємного зубця Т (триває до 3 міс); IV – нормалізація ЕКГ. Крім того, ексудативний перикардит значно зменшує вольтаж ЕКГ. У хворих на амілоїдоз серця також реєструють знижену амплітуду зубців, при цьому в більшості відведень спостерігається відсутність зубця R, характерними є різноманітні порушення серцевого ритму й провідності. До ознак ТЕЛА належать синусова тахікардія, феномен S_1Q_{III} , негативний зубець Т, неповна блокада правої НПГ. Аритмогенна дисплазія правого шлуночка асоціюється з інверсією зубця Т у V_1 - V_4 , розширенням комплексу QRS у V_1 - V_3 , появою хвилі ϵ . Особливості феномена WPW (окрім наявності хвилі Δ): при розташуванні пучка Кента зліва – глибокий зубець Q у III і aVF, глибокий зубець R у V_1 - V_2 ; справа – зубець QS у III і aVF. При синдромі Бругада відбувається елевация сегмента ST у V_1 - V_3 . Синдром ранньої реполяризації шлуночків спричиняє появу зазубрини після точки J, а також елевацию сегмента ST до 2,0 мм у V_2 - V_6 і до 0,5 мм в інших відведеннях (у V_6 підйом сегмента ST не перевищує 25% амплітуди зубця Т). Графіка ЕКГ при гіпотермії змінюється таким чином: елевация сегмента ST у II, III, aVF, V_3 - V_6 ; хвиля Осборна; синусова брадикардія (СБ). Гіперкаліємії властивий високий і загострений зубець Т у більшості відведень, а гіперкальціємії – підйом сегмента ST у V_2 - V_6 в поєднанні із СБ. За наявності внутрішньомозкових геморагій виникає не лише СБ, а й гігантські від'ємні зубці Т у грудних відведеннях.

Отже, поява «інфарктних» змін на ЕКГ не завжди є свідченням справжнього ІМ. Часто ретельно зібраний анамнез і дані щодо супутньої патології виявляються більш інформативними, ніж ЕКГ. У разі виникнення найменших сумнівів, не втрачаючи часу, необхідно підключати додаткові методи обстеження. Вирішальне значення можуть мати динаміка симптомів, а також ЕКГ- та лабораторних даних.

Асистент кафедри променевої діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Наталія Миколаївна Носенко присвятила доповідь принципам диференційної діагностики при ГЛШ.



До загальних ЕКГ-критеріїв ГЛШ належать індекс Соколова-Лайона (R_{VS} , $V_6 + S_{V1}$, $v_2 > 35$ мм) та модифікований Корнельський вольтажний індекс (> 2440 мВ·мс). ЕхоКГ-діагностику ГЛШ зазвичай здійснюють за індексом маси міокарда ЛШ (> 115 г/м² у чоловіків та > 95 г/м² у жінок). Після конста-

тації ГЛШ необхідно з'ясувати, яка причина її зумовила. У більшості випадків коло диференційного діагнозу окреслюється гіпертензивним серцем, гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) і «серцем атлета». Характерними ЕхоКГ-ознаками ГКМП є такі: товщина стінки ЛШ ≥ 15 мм; співвідношення товщини міжшлуночкової перегородки (МШП)/задньої стінки ЛШ $> 1,3$ (при асиметричній ГКМП); зменшення кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного об'ємів ЛШ; збережена фракція викиду (ФВ) ЛШ; «крапчатість» його стінок; гіпокінез ураженої стінки; передньосистолічний рух при обструкції виносного тракту ЛШ (LVOT); діастолічна дисфункція ЛШ та дилатація ЛП. При порівнянні гіпертензивного серця з ГКМП на користь останнього свідчать такі диференційно-діагностичні ключі: 1) невідповідність між ураженням серця та інших органів-мішеней; 2) невідповідність рівня артеріального тиску (АТ) та ступеня ГЛШ; 3) обструкція LVOT у спокої; 4) зменшення порожнини ЛШ («гіпертрофія всередину»); 5) поява ГЛШ до стійкого збільшення АТ; 6) асиметричний характер ГЛШ; 7) виявлення характерних мутацій; 8) відсутність регресу ГЛШ на тлі антигіпертензивного лікування; 9) збільшення максимальної товщини ЛШ до ≥ 15 мм (≥ 20 мм у представників негроїдної раси).

Асиметричну ГЛШ як один із критеріїв ГКМП не треба абсолютизувати, оскільки ця ознака є неспецифічною. Зокрема, переважання товщини МШП над товщиною задньої стінки ЛШ реєструють при сигмоподібній перегородці (властива АГ); пристінковому тромбі; за умов гемодіалізу; у новонароджених від матерів, які страждають на цукровий діабет 1 типу; при пухлинах серця; вікарній гіпертрофії МШП після заднього ІМ; аномальному розташуванні папілярного м'яза; додатковому м'язовому тяжі. Диференційний діагноз поміж ГКМП і пухлинами серця ґрунтується на: 1) даних магнітно-резонансної томографії з відстроченим контрастуванням гадолінієм – LGE-MPT (інтенсивність сигналу від пухлинних мас не така, як від гіпертрофованого міокарда); 2) оцінці скорочення серцевого м'яза (пухлинні маси не скорочуються). Крім того, у хворих на ГКМП LGE-MPT дає змогу візуалізувати міокардіальний фіброз та прогнозувати появу шлуночкових аритмій.

Головною причиною раптової серцевої смерті (РСС) у спортсменів є не діагностована кардіальна патологія, зокрема ГКМП (36%) та вроджені аномалії коронарних артерій (17%). Розпізнавання цих захворювань утруднене через компенсаторну адаптацію, індуковану спортивною підготовкою. Отже, у спортсменів необхідно здійснювати попередній скринінг, який має бути спрямований на профілактику РСС у підлітків. Основною рисою «серця атлета» є ремоделювання міокарда, яке включає збільшення розмірів та об'єму правих і лівих камер серця (іноді потовщення стінки ЛШ) зі збереженою систолічною/діастолічною функцією ЛШ. Найбільш виражені зміни серця спостерігаються при заняттях велосипедним спортом, плаванням, академічним веслуванням, біговим лижним спортом. Як правило, при «серці атлета» товщина ЛШ становить ≤ 12 мм. Перевищення цього показника зустрічається вкрай рідко (у 2% серед 3500 обстежених осіб, які професійно займаються важкою атлетикою). За результатами великих досліджень, у жодного з чорношкірих спортсменів товщина ЛШ не перевищує 16 мм. Загалом вважається, що необхідність диференційної діагностики між «серцем атлета» та ГКМП виникає у разі товщини стінки ЛШ ≥ 13 мм у чоловіків і ≥ 12 мм у жінок. Диференціація цих станів базується на таких ознаках (ГКМП/«серце атлета»): 1) кінцеводіастолічний розмір $> 5,4$ см (+/-); 2) розмір ЛП $> 5,0$ см (+/-); 3) обструкція LVOT з її посиленням при дозованому фізичному навантаженні (+/-); 4) діастолічна дисфункція ЛШ (+/-); 5) жіноча стать (+/-); 6) ГКМП у близьких родичів (+/-); 7) міокардіофіброз (+/-); 8) регрес ГЛШ за тривалої відмови від спортивних навантажень (-/+); 9) депресія сегмента ST (+/-); 10) мутація білків саркомерів. Спортсмени з можливим діагнозом ГКМП мають бути відсторонені від занять будь-якими видами спорту, за винятком навантажень низької інтенсивності (I, A). На цю вимогу не впливають вік і стать пацієнта, фенотип хвороби, ступінь вираження симптоматики, наявність/відсутність обструкції LVOT, прийом лікарських засобів, хірургічні втручання, проведення алкогольної абляції МШП, імплантація стимулятора або кардіовертера-дефібрилятора. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2014) сформульовано такі «заповіді», яких слід дотримуватися при діагностиці ГКМП: 1) розпізнавання генетичних і набутих причин цієї хвороби має бути клінічно орієнтованим; 2) усім пацієнтам з підозрою на ГКМП, якщо цю хворобу не можна пояснити неспадковими причинами, необхідно проводити генетичне консультування; 3) виконання стрес-ЕхоКГ показано симптомним пацієнтам з градієнтом LVOT < 50 мм рт. ст. у спокої; 4) хворим із СР та розміром ЛП ≥ 45 мм для діагностики ФП необхідно проводити 48-годинне моніторування ЕКГ за Холтером кожні 6-12 міс; 5) до зачаття і під час вагітності жінки з ГКМП мають пройти консультацію відповідного спеціаліста. Ризик РСС при ГКМП можна визначати за допомогою онлайн-калькулятора HCMRisk-SCD (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>), який враховує такі дані: вік пацієнта, максимальна товщина стінки ЛШ, розмір ЛП, максимальний градієнт LVOT, сімейний анамнез РСС, наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії, а також синкопе неясного генезу.

Підготував Гліб Данін



Розувастатин

КЛІВАС

Clean vessels*

* Чисті судини

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

Життєво необхідний кожному** пацієнту з ІХС

** Крім тих пацієнтів, у яких є протипоказання до застосування розувастатину. 1. Ершова А.К. «Розувастатин – оптимальний препарат для лікування і профілактики атеросклероза»; 2. Лупанов В.П. «Применение розувастатина у больных ИБС для коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» http://www.rmj.ru/articles_7581.htm; 3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–1681; 4. А.Г.Евдокимова «Дислипидемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений» Consilium Medicum том 11 / №10 2009; 5. А.В.Сушков. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА. Болезни сердца и сосудов №2 / 2010; 6. А.Н. Мешков «Гиполипидемическая эффективность различных доз розувастатина» http://rmj.ru/articles_8620.htm; 7. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199891.htm; 8. www.fda.gov; 9. Перед применением прочитайте полный вариант Инструкции по медицинскому применению препарата Кливас 10, Кливас 20.



ІНСТРУКЦІЯ⁹ для медичного застосування препарату КЛІВАС 10, КЛІВАС 20

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

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Таблетки, вкриті плівочною оболонкою. Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТС С10А А07.

ПОКАЗАННЯ. Дорослі: Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Клівас показаний для зниження ризику виникнення серйозних серцево-судинних порушень у дорослих пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, про що свідчить наявність таких факторів ризику, як вік, артеріальна гіпертензія, високі рівні ХС-ЛПНЩ, підвищений рівень С-реактивного білка, куріння або наявність у сімейному анамнезі раннього розвитку ішемічної хвороби серця. Лікування атеросклерозу. З метою уповільнення або затримки прогресування захворювання у пацієнтів, яким показана ліпідознижуча терапія.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підви-

щення рівня трансамінази більш ніж в 3 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; 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 ділити. Запивати водою. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і для пацієнтів, які до цього застосовували інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, болі в животі. Свербіж, висипання, кропив'янка. Астенія. Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, частота небажаних реакцій залежить від дози.

УПАКОВКА. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери в пачці картонній. Категорія відпустки. За рецептом.

ТОВ «ФАРМА СТАРТ»
03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8, т/ф.: (044) 281 23 33,
Регістр. св. № UA/12087/01/01. Інформація про лікарський засіб.
Інформація для лікарів і фармацевтів для використання у професійній діяльності.



Обзор научных данных

Нагрузочная доза триметазида¹ защищает миокард от повреждения после чрескожного коронарного вмешательства

Обзор научных данных по материалам Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardia injury following percutaneous coronary intervention. Heart. 2007 Jun; 93 (6): 7037. Epub 2007 May 8.

Бессимптомное перипроцедурное повреждение миокарда играет важную прогностическую роль после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При этом степень повышения уровня сердечного тропонина Ic (сTnI) прямо коррелирует с необратимым повреждением миокарда по данным кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Триметазидин (Прим. редактора: в Украине оригинальный триметазидин, оценка которого проходила в данном исследовании, зарегистрирован под торговым названием Предуктал MR, производитель Сервье, Франция) — антиишемический препарат, который действует на клеточном уровне, селективно ингибируя 3-кетоацилкоэнзим А-тиолазу — фермент, катализирующий заключительный этап окисления жирных кислот. Назначение триметазида приводит к смене предпочтительного энергетического субстрата, в результате чего происходит частичное подавление окисления жирных кислот и активируется окисление глюкозы. В клинических исследованиях установлено, что в условиях ишемии миокарда, в частности при остром инфаркте миокарда, триметазидин оказывает кардиопротекторные эффекты. По данным Kober и соавт. [9], триметазидин уменьшает допроцедурную ишемию в клетках миокарда, на что указывали соответствующие изменения длительности и амплитуды элевации сегмента ST во время ЧКВ. Целью настоящего исследования было изучить протекторный эффект нагрузочной дозы триметазида, назначаемой перорально, в отношении постпроцедурного повреждения миокарда, оцениваемого по частоте и уровню повышения сердечного тропонина сTnI.

Методы

В одноцентровое проспективное рандомизированное исследование включили пациентов, перенесших успешное однососудистое стентирование по поводу стабильной стенокардии в кардиологическом отделении Университетского госпиталя Норд (г. Марсель, Франция). Согласно рекомендациям рабочей группы Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов ЧКВ считается успешным при соответствии следующим трем критериям: отсутствие внутрибольничных осложнений, уменьшение сужения просвета до уровня <30% неизменного сосуда и полное исчезновение клинических проявлений ишемии после ЧКВ.

Пациентов, соответствовавших критериям включения и предоставивших письменное информированное согласие на участие, рандомизировали для получения или неполучения нагрузочной/суточной дозы триметазида¹ перорально за 30 мин до процедуры, после чего проводилась ангиопластика.

ЧКВ осуществляли по стандартной методике с использованием бедренного доступа и трубчатых разрезов стентов. Во всех случаях применялось прямое стентирование, поскольку такой подход является более безопасным, позволяет сократить количество используемых устройств, время флюороскопии и избежать назначения контраста.

До и после процедуры все пациенты получали стандартное лечение, которое включало премедикацию нагрузочной дозой клопидогреля (300 мг перорально за один прием), в день, предшествующий ЧКВ, с последующим его приемом в дозе 75 мг/сут в течение 1 мес, а также пожизненное назначение аспирина (160 мг/сут). Образцы венозной крови для определения сердечного тропонина сTnI получали у всех пациентов перед ЧКВ, затем через 6, 12, 18 и 24 ч после процедуры.

Результаты

В исследовании приняли участие 266 пациентов, из них 136 вошли в группу триметазида и 130 в контрольную группу (таблица).

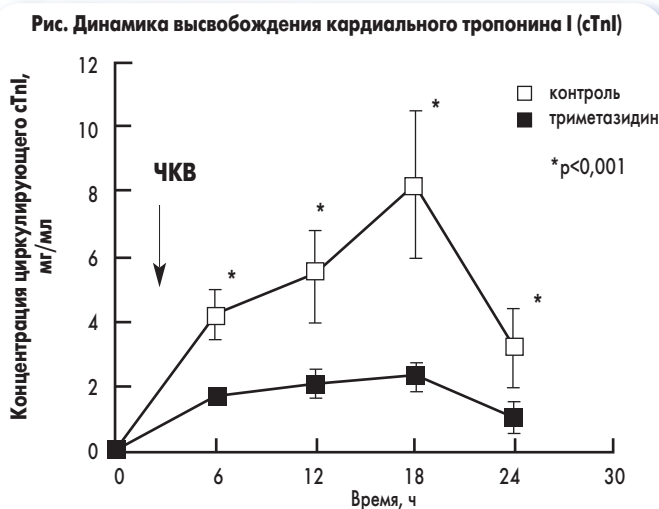
Нагрузочная доза триметазида перед процедурой хорошо переносилась, серьезных побочных эффектов в период пребывания пациентов в стационаре не наблюдалось.

¹ В настоящее время в Украине оригинальный триметазидин зарегистрирован как Предуктал® MR (р/с МЗ Украины №UA/3704/02/01). Биозэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

Таблица. Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристики	Группа триметазида (n=136)	Контрольная группа (n=130)	p
Класс стенокардии, n (%)			
1+2	53 (39) + 36 (27)	68 (52) + 42 (32)	0,01
3+4	22 (16) + 25 (18)	12 (9) + 8 (6)	0,001
Факторы риска, n (%)			
Курение	79 (58)	72 (55)	0,65
Сахарный диабет	59 (43)	23 (17)	0,001
Гиперхолестеринемия	56 (41)	52 (40)	0,84
Артериальная гипертензия	55 (40)	42 (31)	0,13
Отягощенный семейный анамнез	14 (10)	16 (12)	0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 (2,3)	21,6 (2,9)	0,001
Сопутствующие лекарственные препараты, n (%)			
β-Блокаторы	39 (28)	41 (32)	0,44
Антагонисты кальция	42 (31)	43 (33)	0,7
Аспирин	76 (56)	75 (58)	0,76
Клопидогрель	24 (18)	25 (19)	0,74
Статины	42 (31)	39 (30)	0,88
Инсулин	23 (17)	29 (22)	0,27
Ингибиторы АПФ	43 (31)	36 (28)	0,57

Однако постпроцедурный уровень сердечного тропонина сTnI был значительно выше в контрольной группе по сравнению с группой триметазида во всех временных точках после ЧКВ (6 ч: $4,2 \pm 0,8$ vs $1,7 \pm 0,2$, $p < 0,001$; 12 ч: $5,5 \pm 1,5$ vs $2,3 \pm 0,4$, $p < 0,001$; 18 ч: $9 \pm 2,3$ vs $3 \pm 0,5$, $p < 0,001$; 24 ч: $3,2 \pm 1,2$ vs $1,0 \pm 0,5$, $p < 0,001$). Для более точного сравнения общего высвобождения сердечного тропонина сTnI после ЧКВ в двух группах был рассчитан показатель AUC сердечного тропонина сTnI (площадь



под кривой «концентрация/время»; рис.), который оказался значительно более высоким в контрольной группе по сравнению с группой триметазида ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что нагрузочная доза триметазида перед проведением планового ЧКВ уменьшает повреждение миокарда, на что указывало более низкое суммарное высвобождение сердечного тропонина сTnI после коронарной ангиопластики в группе триметазида. Эти результаты согласуются с данными исследования Kober и соавт. (1992), в котором

назначение триметазида перед ЧКВ ассоциировалось с уменьшением перипроцедурной ишемии кардиомиоцитов.

Заслуживает внимания ряд особенностей настоящего исследования, подчеркивающих значимость выявленного кардиопротекторного эффекта триметазида.

Во-первых, поскольку на высвобождение тропонина может влиять количество раздуваний баллона во время ЧКВ, из анализа были исключены пациенты с >1 раздуванием, что позволило избежать потенциального влияния данного фактора. Это исключение, сделанное после рандомизации, привело к статистически значимым различиям между группами по исходным клинико-демографическим характеристикам.

В частности, с учетом различий в возрасте, классе стенокардии, статусе диабета и классе атеросклеротического повреждения пациенты группы триметазида имели более высокий риск осложнений. Таким образом, протекторный эффект триметазида выявлялся, несмотря на тот факт, что процесс пострандомизационного исключения пациентов работал против выявления этого эффекта путем отбора популяции с более высоким риском.

Во-вторых, вследствие отбора пациентов с однососудистым поражением, подвергающихся прямому стентированию, популяция исследования в целом имела низкий уровень повышения тропонина, что также могло препятствовать оценке максимальных эффектов триметазида. Важно отметить, что по частоте процедурных осложнений группы не различались; это указывает на отсутствие вмешивающихся факторов, связанных с ЧКВ.

В-третьих, учитывая фармакодинамику триметазида, существует вероятность того, что более раннее назначение препарата может усилить его протекторный эффект в отношении высвобождения тропонина.

Уменьшение некроза миокарда под влиянием триметазида можно объяснить метаболическими и биологическими эффектами препарата. Доказано, что триметазидин действует как антиишемический агент на уровне клетки (кардиомиоцита) при отсутствии каких-либо гемодинамических эффектов. Триметазидин усиливает энергетический метаболизм в миокарде путем переключения продукции АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, улучшая тем самым интрамитохондриальные связи и способствуя более эффективной выработке АТФ на 1 моль потребляемого кислорода. Кроме того, триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз и защищает клетки миокарда от токсического воздействия свободных кислородных радикалов. Таким образом, триметазидин непосредственно сохраняет структуру и функции кардиомиоцитов и повышает их сопротивляемость к гипоксическому стрессу. Все эти эффекты были высоко значимы при проведении ЧКВ.

Благоприятным эффектом триметазида также является профилактика ишемически-реперфузионного повреждения. Так, в недавно проведенных экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что триметазидин может уменьшать летальное ишемически-реперфузионное повреждение путем ингибирования открытия митохондриальных пор — ключевого звена гибели кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии. В целом эти эффекты могут вносить вклад в уменьшение некроза кардиомиоцитов у пациентов, получающих триметазидин перед ангиопластикой.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, подвергающихся плановому ЧКВ, премедикация нагрузочной дозой триметазида эффективно уменьшает перипроцедурное повреждение миокарда.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Подготовил Алексей Терещенко

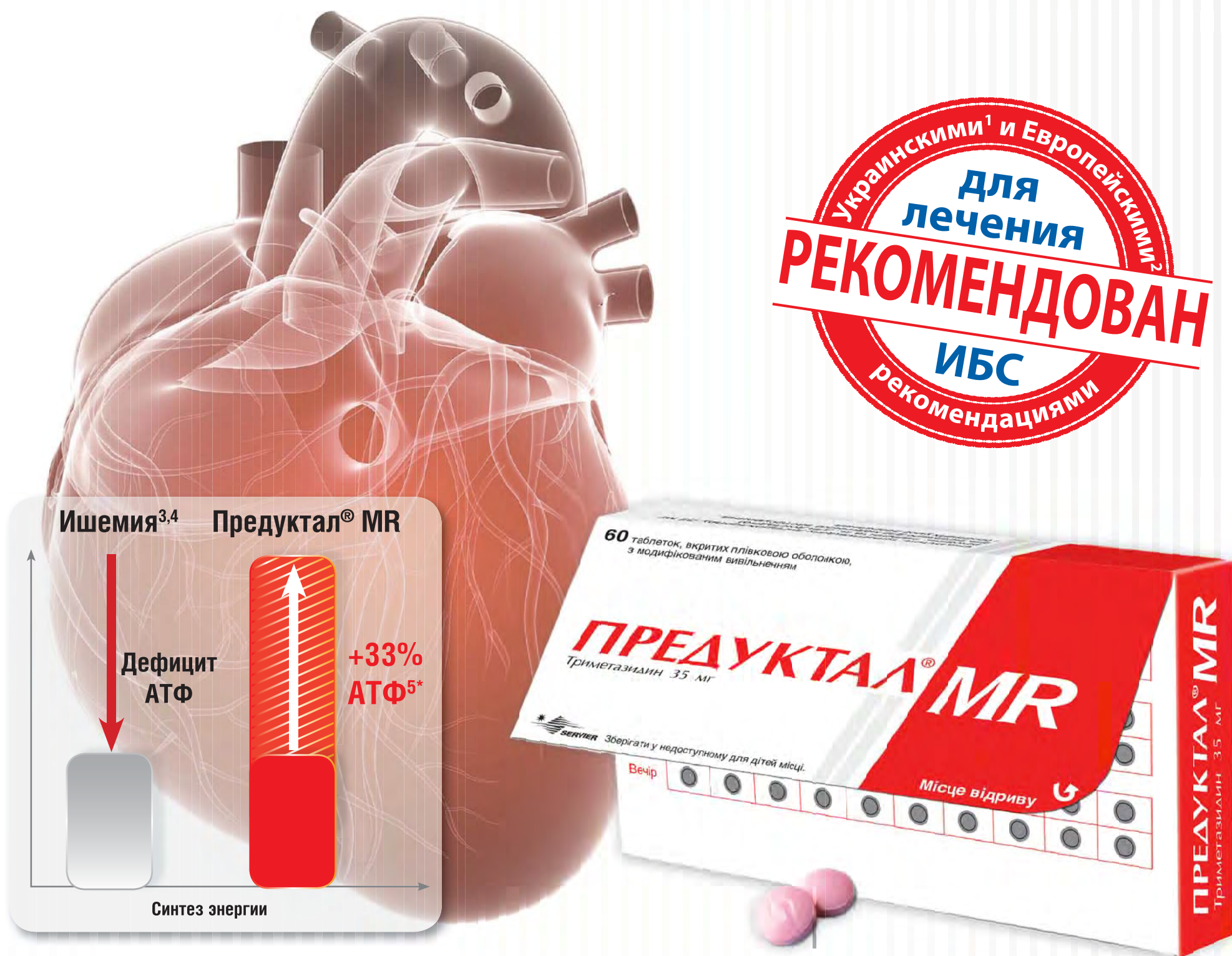
ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки с модифицированным высвобождением

1 таблетка утром,
1 таблетка вечером

Больше энергии - меньше симптомов!⁴



1. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ішемічної хвороби серця». Київ 2014. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013. 3. Вывод сделан на основе публикации Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. – Cardiovasc Res. 1997;33:243-257. 4. Вывод сделан на основе: Gary D. Lopaschuk, Circulation Research August 8, 2003; 5. G. Fragasso et al., Eur. Heart, J, 2006;27:942-948.

*Усовершенствованная и единственная зарегистрированная сейчас в Украине форма оригинального триметазидина, изучавшегося в исследовании(р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01) - Предуктал MR. Биозквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 35 мг триметазидина дигидрохлорида. **Фармакотерапевтическая группа:** кардиологические средства. Триметазидин. АТС C01 E B15. **Показания:** взрослым триметазидин показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов первой линии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к триметазидину или любому компоненту препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). **Способ применения и дозы:** 1 таблетка (35 мг) два раза в сутки во время еды. Препарат принимают перорально утром и вечером. После 3 месяцев лечения необходимо оценить его результаты, в случае отсутствия эффекта триметазидин следует отменить. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. **Побочные эффекты.** Часто: головокружение, головная боль, боль в абдоминальной области, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, высыпания, зуд, крапивница, астения. Редко: пальпитация, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия может сопровождаться недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц, неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные расстройства, имеющие отношение к вышеупомянутому), которые обычно проходят после прекращения лечения; нарушения сна (бессонница, сонливость), запор, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. Применение при беременности и кормлении грудью: для предотвращения какого-либо риска применение триметазидина в период беременности и кормления грудью не рекомендуется. **Особенности применения:** препарат не следует применять для купирования приступов стенокардии. Его не следует назначать при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда как первичную терапию на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае возникновения приступа нестабильной стенокардии на фоне текущей терапии необходимо пересмотреть состояние пациента и провести коррекцию лечения (медикаментозную терапию; рассмотреть возможность реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц), которые следует регулярно проверять, особенно у пациентов пожилого возраста. Возможны падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. **Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами:** зафиксированы случаи головокружения и сонливости, которые могут влиять на способность управлять транспортным средством. **Фармакологические свойства:** благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри клетки, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калиевого тока при сохранении клеточного гомеостаза. **Передозировка:** количество данных относительно передозировки триметазидина ограничено. **Категория отпуска:** по рецепту врача.

Более детальную информацию смотрите в полной инструкции к препарату Предуктал® MR (Р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МЗ Украины № 528 от 29.07.14).

Представительство «Ле Лаборауар Сервье»: 01054, Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
Для дополнительной информации посетите сайт www.servier.ua



Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу: фокус на гіпоглікемічну терапію

Відомо, що розвиток і прогресування цукрового діабету (ЦД) 2 типу супроводжуються істотним збільшенням ризику фатальних кардіоваскулярних подій у 2-6 разів. При цьому головною причиною смертності є ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС). З огляду на те що ризик коронарної смерті при ЦД є співставним з таким після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) у осіб без цієї ендокринної патології (Т.К. Schramm et al., 2008), ЦД 2 типу вважається еквівалентом ІХС. В основі розвитку фатальних і нефатальних кардіоваскулярних ускладнень ЦД лежить тяжке ураження всіх відділів артеріального русла (макро- і мікроциркуляторного) внаслідок взаємодії чотирьох потужних пошкоджуючих чинників: артеріальної гіпертензії – АГ (механічний стрес), діабетичної дисліпідемії (ДЛП), гіперактивації процесів зсідання крові та хронічної гіперглікемії.

ЦД часто перебігає приховано, у зв'язку з чим у значної частини хворих його діагностують пізно, коли виникають незворотні зміни з боку артерій і серйозні клінічні прояви макросудинних ускладнень. За даними дослідження Euro Heart Survey (4196 пацієнтів з ІХС, 2107 – з підозрою на ІМ), майже половина хворих, які звертаються до кардіолога з приводу ІХС, мають супутній ЦД. Зокрема, під час обстеження вперше виявлений ЦД діагностують у кожного четвертого-п'ятого пацієнта з гострим коронарним синдромом і у 14% – зі стабільними формами ІХС. Ще у 36-37% хворих виявляють порушення толерантності до глюкози. Таким чином, лише у третини пацієнтів з ІХС не реєструють порушень обміну глюкози (М. Bartnik et al., 2004).

Доведено пряму залежність між рівнями глікемії (натще або після їди) і глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у хворих на ЦД, з одного боку, та серцево-судинною (СС-) захворюваністю і смертністю – з іншого. За даними дослідження UKPDS, збільшення рівня HbA_{1c} на кожен 1% призводить до зростання частоти розвитку ІМ на 14%, інсульту – на 12%, порушень периферичного кровообігу та необхідності проведення ампутацій – на 43% (I.M. Stratton et al., 2000). Збільшення ризику СС-подій спостерігається вже при рівні $HbA_{1c} > 5,5\%$ у 1,5 раза, при рівні $> 7,0\%$ він зростає у понад 5 разів (K.T. Khaw et al., 2004). Навіть у осіб без діабету поступове підвищення концентрації HbA_{1c} також супроводжується поступовим збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень, особливо за наявності інших метаболічних розладів, зокрема АГ, ДЛП, надмірної ваги тощо (J. Meigs et al., 2008). Безпечний та ефективний контроль глікемії – один із найважливіших компонентів терапії, спрямованої на зниження СС-ризiku.

Стратифікація СС-ризiku у хворих на ЦД 2 типу

Європейську шкалу оцінки сукупного СС-ризiku (SCORE) у пацієнтів із ЦД не використовують, оскільки вони автоматично належать до груп високого або дуже високого СС-ризiku.

Згідно з рекомендаціями ESC 2012 року з кардіоваскулярної профілактики (J. Perk et al., 2012):

- **дуже високий СС-ризик** мають усі пацієнти з ЦД 1 або 2 типу + ≥ 1 фактор ризику (ФР) або ≥ 1 ураження органів-мішеней, або з верифікованим серцево-судинним захворюванням (ССЗ);

- **високий СС-ризик** – усі інші хворі на ЦД 1 або 2 типу (без ФР або ураження органів-мішеней).

У хворих з нещодавно діагнованим ЦД, коли відсутні явні ознаки ССЗ, кардіоваскулярний ризик переважно недооцінений. У таких випадках особливу увагу слід звертати на асимптомні ураження органів мішеней і насамперед на зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурію (у тому числі мікроальбумінурію), яку виявляють у понад половини пацієнтів, що свідчить про дуже високий СС-ризик. Корисним вважається також визначення кістково-плечового індексу, товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій і/або виявлення бляшок, жорсткості стінки артерії за даними вимірювання швидкості пульсової хвилі тощо – маркерів асимптомного атеросклерозу. У таблиці 1 представлено алгоритм ведення хворого на ЦД з підозрою на асимптомні і симптомні серцево-судинні ураження або пацієнта із ССЗ та підозрою на ЦД.

Цільові рівні контролю факторів високого СС-ризiku при ЦД 2 типу

Під час лікування хворих на ЦД з метою зниження ризику розвитку ССЗ або їх ускладнень рекомендовано дотримуватися комплексного підходу щодо контролю всіх ФР. У таблиці 2 наведено цільові рівні артеріального тиску (АТ), глікемічного профілю, ліпідного обміну та головні напрями змін способу життя у пацієнтів з ЦД та ІХС.

Основні заходи програми втручання щодо зниження ризику СС-ускладнень у хворих на ЦД

Рекомендації з модифікації способу життя у пацієнтів із ЦД

- Категорична відмова від куріння.
- Обов'язкові регулярні фізичні навантаження.

- **Дієта:** дробне збалансоване харчування – 6 разів на добу (невеликими порціями), обмеження вмісту в раціоні простих вуглеводів – цукру, меду, фруктових соків (сувора низьковуглеводна дієта не рекомендується), зниження калорійності харчування при надмірній масі тіла (≤ 1800 ккал), збільшення споживання клітковини (≥ 40 г/добу), обмеження вживання алкоголю внаслідок високої калорійності і підвищеного ризику розвитку гіпоглікемії (< 30 г/добу).

Контроль АТ у пацієнтів із ЦД

Цільовий рівень АТ – $< 140/85$ мм рт. ст., у разі альбумінурії цільовим є рівень систолічного АТ (САТ) $< 130/80$ мм рт. ст. (2013 ESH/ESC). Фармакотерапію слід розпочинати при рівні САТ > 140 мм рт. ст., негайно – при > 160 мм рт. ст.

Будь-який лікарський засіб (ЛЗ), що достатньою мірою знижує АТ, загалом є корисним. Однак при лікуванні АГ у хворих на ЦД перевагу надають інгібіторам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС (інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ або блокаторам рецепторів ангіотензину II – БРА), особливо за наявності протейнурії або мікроальбумінурії. Не рекомендується застосування комбінації цих ЛЗ. Хворим на АГ з метаболічним синдромом слід уникати використання ЛЗ з негативними метаболічними наслідками, особливо комбінації діуретика і блокатора β -адренорецепторів, як першої лінії терапії.

Корекція діабетичної дисліпідемії

Дисліпідемія є одним із найпотужніших ФР розвитку ССЗ для пацієнтів



Т.М. Соломенчук

із ЦД. Їй властива надзвичайно висока атерогенність навіть при невисоких, наближених до норми показниках загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для діабетичної ДЛП характерна так звана атерогенна тріада: підвищений вміст дрібних щільних частинок ХС ЛПНЩ й апо-В, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищена концентрація тригліцеридів – ТГ (гіпертригліцеридемія).

Результати численних досліджень і метааналізів свідчать про необхідність контролю ліпідного профілю статинами для зниження СС-ризiku (СТТ Collaboration, 2008). В абсолютній більшості досліджень доведено високу пріоритетність статинів у подоланні діабетичної ДЛП і, відповідно, – зменшенні сукупного кардіоваскулярного ризику на тлі застосування симвастатину та аторвастатину (4S, HPS, ASCOT-LLA, CARE, TNT, ASPEN, CARDS). Згідно з чинними європейськими рекомендаціями з лікування ДЛП (ESC/EAS, 2011) для зниження СС-ризiku і покращення атерогенного ліпідного профілю всім пацієнтам із ЦД 2 типу та метаболічним синдромом призначають тривалу статинотерапію з використанням більш активних

Таблиця 1. Алгоритм обстеження і лікування пацієнта з ЦД та ССЗ (ESC Guidelines on diabetes, 2013)

Основний діагноз – ЦД		Основний діагноз – ССЗ	
ЕКГ, ЕхоКГ, навантажувальні проби, холтерівське моніторування		HbA_{1c} , глікемія натще, глюкозотолерантний тест	
Немає ССЗ	Наявність ССЗ доведено	Немає ЦД	Наявність ЦД доведено
Тактика		Тактика	
Спостереження	Консультація кардіолога, фармакотерапія ССЗ, інвазивні втручання	Спостереження	Консультація діабетолога, фармакотерапія ЦД, контроль мікро- і макроангіопатій

Таблиця 2. Цільові рівні основних показників при лікуванні хворих на ЦД та ІХС

Показник	Цільові значення
АТ	$< 140/85$ мм рт. ст. У разі альбумінурії систолічний АТ < 130 мм рт. ст.
Глікемічний контроль	$HbA_{1c} < 7,0\%$ (< 53 ммоль/моль) $HbA_{1c} < 6,5-6,9\%$ (48-52 ммоль/моль) – при нетривалому анамнезі, нетяжкому перебігу ЦД та у молодших пацієнтів
Ліпідний профіль	Дуже високий ризик: $< 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) або $\geq 50\%$ зниження, якщо цільовий рівень не може бути досягнутий Високий ризик: $< 2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)
Стабілізація тромбоцитів	ЦД+ССЗ: аспірин 75-160 мг/добу
Куріння	Повна відмова, уникнення пасивного куріння
Фізична активність	Помірна та висока: ≥ 150 хв на тиждень
Маса тіла	При ІМТ > 25 кг/м ² (особливо при ІМТ > 30 кг/м ²) рекомендовано знижувати вагу, оскільки це асоціюється з позитивними ефектами щодо контролю АТ і ДЛП та зменшує ризик ССЗ. При окружності талії (ОТ) 80-88 см у жінок і 94-102 см у чоловіків подальше збільшення маси тіла заборонено. Рекомендовано знижувати масу тіла при ОТ > 88 см у жінок і > 102 см у чоловіків.
Харчування (% калорійності)	
загального жиру	$< 35\%$
насиченого	$< 10\%$
мононенасиченого	$> 10\%$
клітковини	> 40 г/добу (або 20 г/1000 ккал на добу)

статинов (III-IV покоління). Рекомендовано такі цільові рівні ліпідів крові:

1. Зниження рівня ХС ЛПНЩ (мінімум на 30%):

- ЦД 1 типу + хронічна хвороба нирок – ХХН (ШКФ <60 мл/хв і/або протеїнурія), незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ;

2. ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ* <2,6 ммоль/л, апо-В <80 мг/дл:

- ЦД 2 типу + ССЗ;
- ЦД 2 типу + ХХН (ШКФ <60 мл/хв і/або протеїнурія);

- ЦД 2 типу у пацієнтів віком понад 40 років без ССЗ, але з ≥ 1 ФР і/або ≥ 1 ураженням органів-мішеней;

3. ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л, ХС-не-ЛПВЩ* <3,3 ммоль/л, апо-В <100 мг/дл:

- для всіх інших хворих на ЦД 2 типу.

При гіпертригліцеридемії $\geq 2,3$ ммоль/л пацієнтам із ЦД 2 типу в комбінації зі статинами (у невисоких дозах!) слід призначити фенофібрат (ESC/EAS, 2011), який, окрім зниження рівня ТГ і підвищення концентрації ХС ЛПВЩ, має позитивний вплив на мікроциркуляторне русло: знижує ризик розвитку діабетичної ретинопатії, нефропатії і діабетичної стопи. У пацієнтів віком >50 років із ЦД і діабетичною хворобою нирок, яку діагностують при зниженні ШКФ <60 мл/1,73 м² і/або альбумінурії, рекомендовано застосування ЛЗ, здатних знижувати рівень ХС ЛПНЩ: статинів або комбінації симвастатин/ezetиміб для зниження частоти великих СС-подій, у тому числі у хворих після трансплантації нирок (KDOQI Diabetes Guideline, 2012; KDOQI Lipid Management, 2013).

Антиагрегантна терапія при ЦД

Застосування аспірину з метою первинної профілактики ССЗ не рекомендується у пацієнтів із ЦД без ССЗ, однак таку можливість можна розглянути у хворих дуже високого ризику або індивідуально, зокрема призначення низьких доз аспірину (75-160 мг/добу) у чоловіків віком >50 років і жінок віком >60 років з ФР (куріння, АГ, дисліпідемія, сімейний анамнез раннього розвитку ССЗ, альбумінурія). З метою вторинної СС-профілактики пацієнти з ЦД і ССЗ мають отримувати антитромбоцитарну терапію (аспирин 75-160 мг/добу) (Joshua A. Beckman, 2013).

Контроль глікемії.

Вимоги до гіпоглікемічних препаратів

Результати дослідження UKPDS продемонстрували достовірні переваги зниження рівня глікемії у хворих на ЦД. Зменшення HbA_{1c} на 1% супроводжується істотним зниженням ризику розвитку ІМ – на 14%, мікрovasкулярних ускладнень – на 37%, порушень периферичного кровообігу – на 43%. Доведено, що будь-яке зниження HbA_{1c} зменшує кардіоваскулярний ризик. При цьому найнижчим він є в осіб зі значенням HbA_{1c} у межах норми (<6,0%) (I.M. Stratton et al., 2000). Водночас після завершення дослідження ACCORD, у якому взяли участь хворі на ЦД 2 типу дуже високого СС-ризiku (з клінічними проявами атеросклерозу, альбумінурією, гіпертрофією лівого шлуночка та/або ≥ 2 додатковими ФР), з'ясувалося, що інтенсивний контроль глікемії (HbA_{1c} <6,0%), порівняно зі стандартною гіпоглікемічною стратегією (HbA_{1c} 7-7,9%), може призводити до збільшення у них загальної (на 22%) та кардіоваскулярної смертності (на 35%) за відсутності суттєвого зниження частоти основних кардіоваскулярних подій (нефатальний ІМ, інсульт). Особливо високий ризик загальної смерті на фоні інтенсивної гіпоглікемічної

терапії виявлено у пацієнтів зі встановленими ССЗ, більш тривалим перебігом діабету (розвиток до 65 років) і вищим HbA_{1c} (>8%) (ACCORD Study Group, 2008), що пов'язано з істотним зростанням частоти гіпоглікемічних станів у 2,0-2,5 рази (у тому числі тяжких) та збільшенням маси тіла (в середньому на 2,5 кг більше, ніж у групі контролю) (T.N. Kelly et al., 2009; K.K. Ray et al., 2009; F.M. Turnbull et al., 2009). Водночас деяке покращення кардіоваскулярного прогнозу на тлі більш інтенсивної гіпоглікемічної терапії все-таки спостерігали, однак лише серед хворих без попереднього анамнезу макросудинних ускладнень та в осіб з нетяжким перебігом діабету (HbA_{1c} <8%) (ACCORD Study Group, 2008).

Гіпоглікемізуюча терапія є необхідним компонентом лікування пацієнтів із ЦД 2 типу. Однак сучасна доказова база дозволяє зробити висновок про необхідність диференційованого підходу щодо її інтенсивності з урахуванням віку, коморбідних станів, стадії діабету та ризику розвитку гіпоглікемії. Контроль глікемії має бути індивідуалізованим, а його інтенсивність визначається тривалістю діабету, наявністю супутньої патології та віком (ADA/EASD, 2013).

Критерії ефективного глікемічного контролю:

- рівень HbA_{1c} <7,0% (ADA/EASD, 2013; ADA, 2014) рекомендований більшості пацієнтів із ЦД з метою зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень (ідеальний рівень глікемії натще – <7,2 ммоль/л; постпрандіальної – <10 ммоль/л) (ADA/EASD, 2013; ADA, 2014);

- рівень HbA_{1c} <6,5-6,9% (ADA/EASD, 2013) і навіть 6,0-6,5% (ADA, 2014) – для молодих пацієнтів, переважно без ССЗ, з нетривалим перебігом ЦД, якщо такого показника можна досягти без розвитку гіпоглікемії;

- у пацієнтів похилого віку з епізодами тяжкої гіпоглікемії, тяжкими ускладненнями і супутніми захворюваннями рекомендованим є рівень HbA_{1c} <8,0% або навіть вище (ADA, 2014).

У наш час арсенал ЛЗ для гіпоглікемічної терапії значно розширився завдяки впровадженню у клінічну практику нових груп препаратів.

Лікарські засоби для контролю глікемії за точками прикладання поділяють на такі групи:

1) інсулін та його регулятори (інсулін, похідні сульфонілсечовини, меглітиніди, GLP-1-аналоги, інгібітори дипептидилпептидази-4 – DPP-4);

2) ЛЗ, які підвищують чутливість до інсуліну (бігуаніди – метформін); PPAR-γ агоністи – глітазони (піоглітазон);

3) інгібітори всмоктування глюкози (інгібітор альфа-глюкозидази – акарбоза; інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу – SGLT2).

ЛЗ, які застосовуються для контролю глікемії у пацієнтів із ЦД

Інсуліни:

- швидкодіючі (прості), тривалість дії 6-8 год;

- середньої тривалості дії, тривалість дії від 10-16 до 18-24 год (тривалої дії, тривалість дії – 28-36 год.

Бігуаніди (метформін)

PPAR-γ агоністи – глітазони (тіазолідиндіони) – піоглітазон, розиглітазон, ривоглітазон.

Похідні сульфонілсечовини:

- I генерації (толбутамід, гліклазид);

- II генерації (гліпизид, глібенкламід, гліквідон);

- III генерації (глімепірид).

Постпрандіальні регулятори секреції інсуліну – меглітиніди (натеглілід, репаглілід, мітиглілід).

GLP-1-аналоги (екзенатид, ліраглутид, албіглутид).

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), гліптини (алогліптин, лінагліптин, саксагліптин, сітагліптин, відагліптин)

Повдвійні PPAR-γ агоністи (алеглітазар, муралгітазар, тезаглітазар)

Селективні інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (інгібітори SGLT2) – дапагліфлозин, ремогліфлозин, сергліфлозин

ЛЗ, що сповільнюють всмоктування вуглеводів, – інгібітори α-глюкозидази (акарбоза, міглітол, гуарова смола)

Під час вибору препаратів для гіпоглікемічної терапії слід враховувати як побічні ефекти (ризик гіпоглікемії), так і їх вплив насамперед на постпрандіальну глікемію з огляду на її більше прогностичне значення щодо розвитку атеросклерозу, ІМ та смертності (M. Hanefeld et al., 1999). Надмірно підвищена концентрація глюкози після їди, яка не нормалізується перед наступним прийомом їжі, призводить до зростання рівня глікемії натще. У дослідженні DECODE (Diabetic Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe; DECODE study group, 1999) оцінювали ризик смерті при різних варіантах гіперглікемії у понад 25 тис. пацієнтів. Було виявлено, що ризик смерті від будь-яких причин достовірно збільшувався при постпрандіальній глікемії, тоді як підвищення рівня глюкози натще мало менше прогностичне значення. Рівень глікемії понад 8-9 ммоль/л збільшує ризик СС-смертності у 2 рази, а >14 ммоль/л – утричі.

Щодо побічних ефектів, то найпоширенішою проблемою безпеки гіпоглікемічної терапії є ризик розвитку гіпоглікемічних станів, які супроводжуються гіперактивністю симпатoadреналової системи, збільшенням частоти серцевих скорочень, зростанням ризику аритмій, раптової смерті та гострих коронарних подій, посиленням прогресування серцевої недостатності, підвищенням частоти церебральних ускладнень (ішемічних атак, деменції) тощо (Ahren Bo, 2013). Згідно з результатами аналізу побічних ефектів гіпоглікемічної терапії у 2074 хворих на ЦД 2 типу, лікованих більш ніж одним пероральним препаратом, що проводився на основі даних інформаційної бази суспільного здоров'я США (2006-2008), симптоми гіпоглікемії є найпоширенішими і спостерігаються у 57,2% випадків. Їх реєструють удвічі частіше, ніж, наприклад, шлунково-кишкові розлади (28%) та інші небажані ефекти будь-якої фармакотерапії (M.F. Pollack et al., 2010). Відносний ризик макроваскулярних ускладнень при виникненні навіть нетяжкої гіпоглікемії становить 3,53, тяжкої – 4,05; мікрovasкулярних – відповідно 2,19 та 2,39; загальної смерті – 3,27 і 4,86; кардіоваскулярної смерті – 3,79 та 4,84; некардіоваскулярних ускладнень – 2,80 і 4,82 (S. Zoungas et al., 2010). Найчастіше епізоди гіпоглікемії розвиваються на тлі лікування інсуліном, меглітинідами та препаратами сульфонілсечовини (ESC Guidelines on diabetes, 2013). Порівняно з іншими групами пероральних цукрознижувальних ЛЗ, наприклад бігуанідами чи тіазолідиндіонами, застосування препаратів сульфонілсечовини зумовлює збільшення ризику розвитку гіпоглікемії у 2-4 рази, особливо тяжких. Зокрема, за даними чотирирічного спостереження у рамках дослідження ADOPT, епізоди гіпоглікемії реєстрували у 9,8% хворих, які приймали розиглітазон, у 11,6% – на тлі використання метформіну та у 38,7% – при лікуванні глібенкламідом (S.E. Kahn et al., 2006). Було продемонстровано здатність препаратів сульфонілсечовини збільшувати СС-ризик порівняно з іншими ЛЗ (I. Tzoulaki, 2009). Вважається, що застосування препаратів сульфонілсечовини останніх поколінь асоціюється з нижчим ризиком виникнення епізодів гіпоглікемії, проте цей показник залишається суттєво вищим, ніж при використанні інших груп ЛЗ.

Іншою несприятливою особливістю гіпоглікемічної терапії є збільшення маси тіла пацієнтів, що погіршує їх метаболічний статус та зумовлює підвищення кардіоваскулярного ризику. Збільшення ваги спостерігається при застосуванні препаратів сульфонілсечовини, тіазолідиндіонів і глілідів.

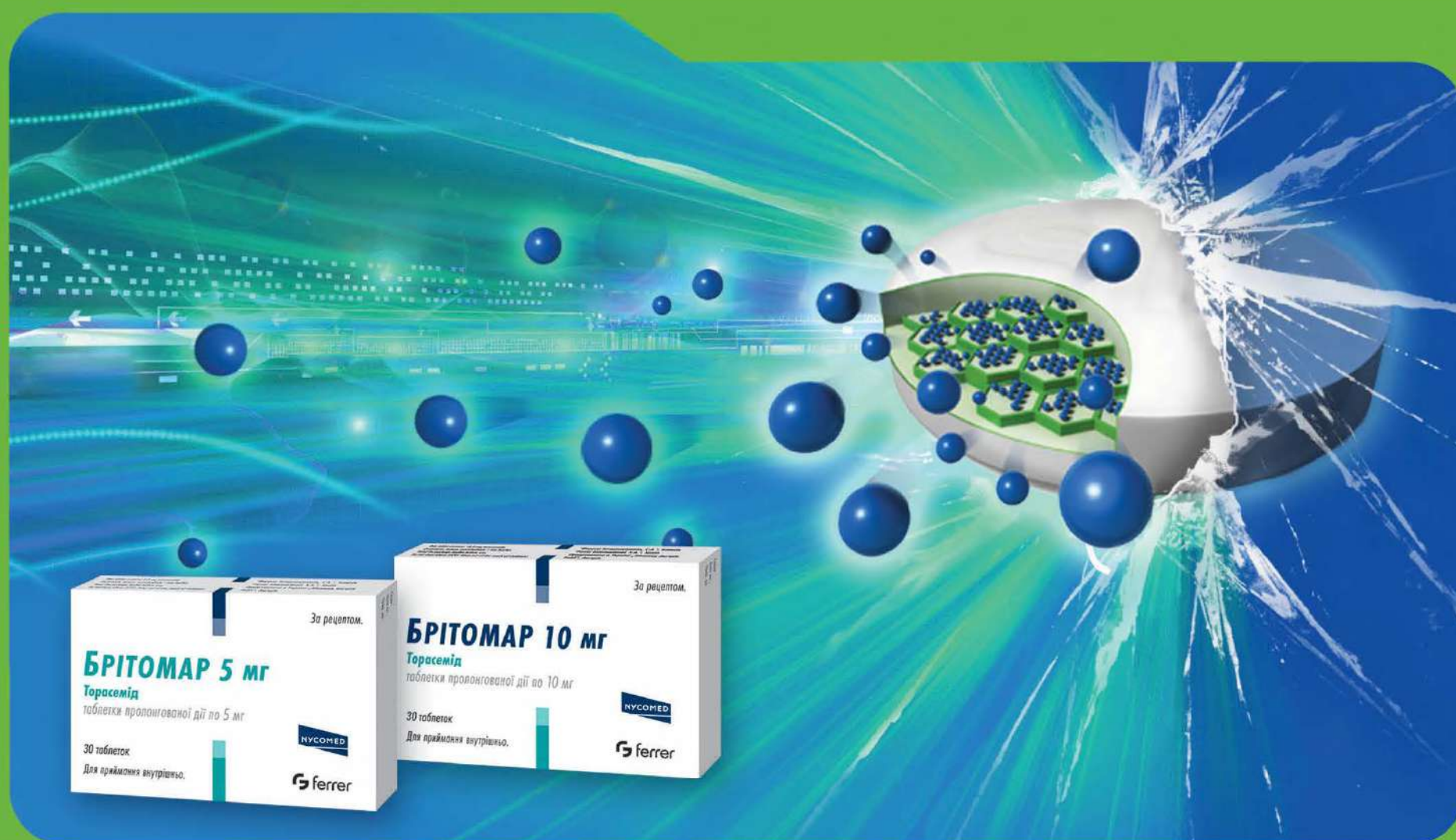
Таким чином, основними вимогами до гіпоглікемічного препарату у хворих на ЦД 2 типу є ефективний контроль рівня глікемії (насамперед, постпрандіальної), мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії та відсутність несприятливого впливу на масу тіла, сприятливий кардіоваскулярний профіль і зручність застосування.

На сьогодні запропоновано декілька алгоритмів вибору гіпоглікемічної фармакотерапії при ЦД. Згідно з більшістю сучасних рекомендацій ЛЗ першої лінії для лікування хворих на ЦД 2 типу є метформін. Дозу метформіну підбирають залежно від тяжкості порушень вуглеводного обміну (від 500 мг 1 раз на добу до 850-1000 мг 2 рази на добу). За потреби можна використовувати комбінацію двох або трьох гіпоглікемічних пероральних ЛЗ з різним механізмом дії.

Продовження на стор. 52.

* Рівень ХС-не-ЛПНЩ розраховується як різниця між рівнем ХС і ХС ЛПВЩ.

Діуретик для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю



- ❧ Ефективне зниження АТ при прийомі 1 раз на добу¹
- ❧ Забезпечує плавний рівномірний і достатній натрійурез²
- ❧ Сприятливий метаболічний та електролітний профіль³⁻⁶
- ❧ Діуретик, що покращує якість життя пацієнта⁷

АТ — артеріальний тиск. 1. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Cardiovascular Therapeutics 2008; 26(2): 91–100. 2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН // Сердечная недостаточность, Том 13, №4 (72), 2012. 3. Baumgart P. Torasemide in Comparison with Thiazides in the Treatment of Hypertension. Cardiovascular Drugs and Therapy 1993; 7: 63–68. 4. Achhammer I., Metz P. Low Dose Loop Diuretics in Essential Hypertension. Experience with Torasemide. Drugs 1991;41(Suppl.3): 80–91. 5. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative Study on the Antihypertensive Efficacy of Torasemide and Indapamide in Patient with Essential Hypertension. Arzneim.-Forsch. / Drug Res 38 (I), Nr. 1-a(1988), 190–3. 6. Reyes A.J., Leary W.P. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: Formal assessment, Am J Hypertension 2002;15:38A, Abstr. p-13. 7. Muller K. et al. Torasemid vs Furosemid in primary care patient with chronic heart failure NYHAII to IV — efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5:793–801.

Діюча речовина. Torasemid. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Код АТХ C03C A04. **Показання.** Лікування набряків, спричинених застоєм серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки. Лікування есенціальної гіпертензії у вигляді монотерапії або у комплексній терапії з іншими гіпотензивними засобами. **Побічні реакції.** Збільшення частоти сечовиділення, поліурія, нічна поліурія, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість. **Фармакологічні властивості.** Гальмує реабсорбцію іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. Таблетки пролонгованої дії забезпечують поступове виділення активної речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/10403/01/01, UA/10403/01/02 від 15.02.2010. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

Виробник: «Феррер Інтернаціональ, С.А.», Іспанія

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

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления

Потребление соли регулирует уровень артериального давления (АД): чем длительнее гипертонический анамнез, тем больше нарушается равновесие между потреблением и выделением натрия. Мониторирование натрийуреза является методом обследования больных артериальной гипертензией (АГ). По-видимому, динамика натрийуреза имеет собственное прогностическое значение. Накопленный опыт позволяет считать, что чем больше разность между потреблением и выделением натрия, тем более характерен суточный профиль АД по типу non-dipper. Ранее нами было установлено, что суточный натрийуретический профиль имеет несколько типов кривых, зависящих от концентрации натрия и времени. Можно предположить прогностическую роль различных типов кривых. Цель исследования – изучение взаимосвязи кривых натрийурез – время с суточным профилем АД, а также изучение влияния мочегонной терапии на динамику натрийуреза и профиль АД.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах в соответствии с правилами ICH GCP. Испытание было одобрено этическим комитетом Городской клинической больницы № 4, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; АГ I-II стадии, 1-2-й степени; наличие признаков хронической сердечной недостаточности; употребление соли >6 г/сут; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: больные с тяжелой сопутствующей патологией в состоянии декомпенсации; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м², вычисленная по формуле Кокрофта-Голта; тяжелые или неконтролируемые АГ на момент отбора (систолическое АД >180 мм рт. ст. или диастолическое АД >110 мм рт. ст.); нефротический синдром; беременность; период лактации.

Скрининг больных для включения в исследование осуществлялся на основании базы данных пациентов, принимавших участие в эпидемиологическом исследовании по изучению влияния соли на натрийурез. Таким образом, все больные, включенные в испытание, имели заранее известный натрийурез. На момент включения в исследование их состояние требовало титрации доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и назначения мочегонных препаратов.

В испытание были включены 56 пациентов (средний возраст 47±7,5 года).

После титрования дозы ИАПФ, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов доза препарата составляла 75% от терапевтической. Больные были рандомизированы по принципу четных и нечетных чисел на 2 группы: торасемид SR (n=28) и торасемид IR (n=28).

Метод определения натрийуреза. Натрийурез определялся в 8 порциях анализа мочи по Зимницкому с помощью спектрофотометрического анализа. Использовались тест-системы МЭТ-Cl-PC и МЭТ-Креатинин-PC.

Метод суточного мониторирования АД. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью монитора МнСДП-2. Результаты анализировались с помощью программного обеспечения BPLabR.

Метод определения белка Тамма-Хорсфалла. Белок ТНР определялся с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), реактивов ИФА, набора Human T-H glycoprotein, TNP ELISA.

Метод определения ангиотензина II (АТ II). Концентрация АТ II определялась в плазме методом ИФА.

Характеристика исследуемых препаратов. Между собой сравнивались торасемид SR (замедленного высвобождения) и IR (немедленного высвобождения). Пациенты получали торасемид SR или IR в дозе 10 мг/сут в 09:00.

Методы статистической обработки материала. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 6.1 и SPSS 20.0. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлялись в форме: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S) или медиана, 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения групп применялся критерий Вилкоксона. Чистота воздействия факторов риска определялась с помощью критерия отношения шансов. С целью выявления связи факторов между

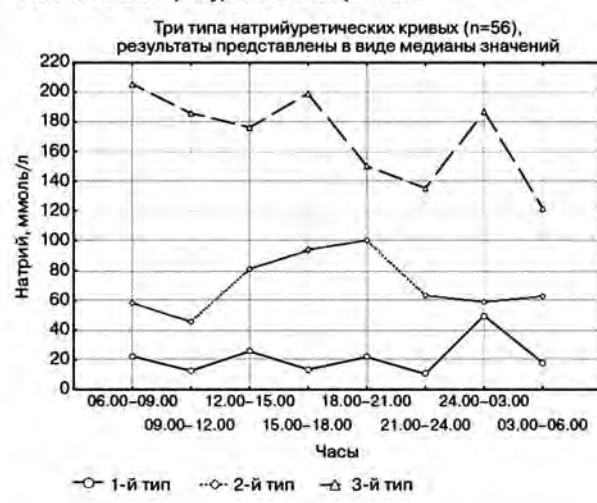
собой были использованы многомерная и регрессионная модели, непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Для описания времени перехода из одного события в другое был использован метод Каплана-Мейера. Статистически значимыми признавали значения $p < 0,05$.

Результаты

1. Типы натрийуретических кривых.

Ранее нами было описано 3 типа натрийуретических кривых (рис. 1):

Рис. 1. Типы натрийуретических кривых.



1) изогипонатрийуретический тип – крайне низкие концентрации натрия (0-50 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний концентрации натрия >50 ммоль/л при сравнении проб (изогипонатрийурия);

2) гипонатрийуретический тип – концентрации натрия (50-100 ммоль/л) во всех порциях мочи (гипонатрийурия) и умеренные колебания натрия в моче в течение суток (100 ммоль/л), отсутствие колебаний натрия на протяжении суток при сравнении проб;

3) изонатрийуретический тип – умеренное снижение концентрации натрия (100-200 ммоль/л) во всех порциях мочи и отсутствие колебаний натрия в пробах мочи >100 ммоль/л (изонатрийурия).

Среди пациентов, включенных в исследование, изогипонатрийуретический тип был у 25% (n=14); гипонатрийуретический тип – у 29% (n=16); изонатрийуретический тип – у 46% (n=26).

2. Доказательство связи с поражением тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек.

В рамках исследования была проверена связь с маркерами поражения ТИТ. Кривой изогипонатрийуретического типа соответствовал наибольший уровень корреляции с α₁-микроглобулином ($R=0,62$; $p<0,05$) и с β₂-микроглобулином ($R=0,41$; $p<0,05$); кривой гипонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α₁-микроглобулина ($R=0,35$; $p<0,05$) и β₂-микроглобулина ($R=-0,69$; $p<0,05$); кривой изонатрийуретического типа соответствовал уровень корреляции α₁-микроглобулина ($R=-0,86$; $p<0,05$) и β₂-микроглобулина ($R=0,27$; $p<0,05$). Приведенные данные показывают, что наибольшая положительная корреляция с 2 маркерами поражения ТИТ почек наблюдается при 1-м типе кривой, тогда как положительная корреляция с кривыми гипо- и изонатрийуретического типов проявляется только с 1 маркером поражения ТИТ почек.

3. Динамика типов натрийуретических кривых: гипо- и изонатрийуретического.

Учитывая возможность перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой и изменение профиля АД с течением времени, за пациентами, имеющими кривые гипо- и изонатрийуретического типов, было продолжено наблюдение. Медиана наблюдения за больными составила 29 (27-38) мес. Зафиксированы переходы от одного типа натрийуретической кривой к другому: в группе пациентов, получавших торасемид SR, не изменили тип кривой 23 больных, в гипонатрийуретический тип кривой перешли 2 пациента, в изогипонатрийуретический тип кривой – 3; в группе больных, получавших торасемид IR, в изогипонатрийуретический тип кривой перешли 11 пациентов; в гипонатрийуретический тип – 8; у 9 – тип

Рис. 2. График перехода к кривой 1-го типа.

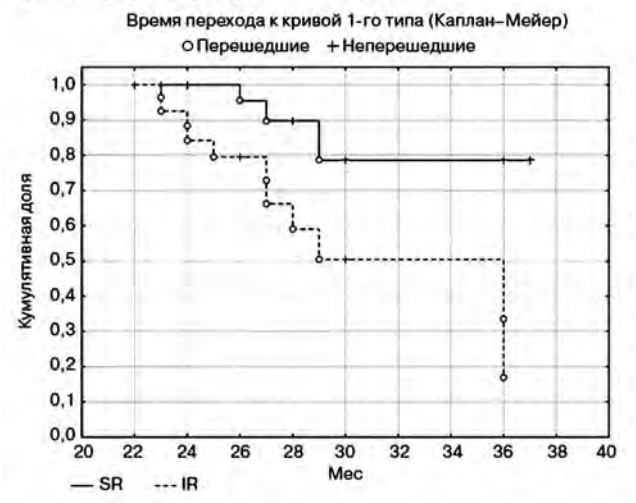
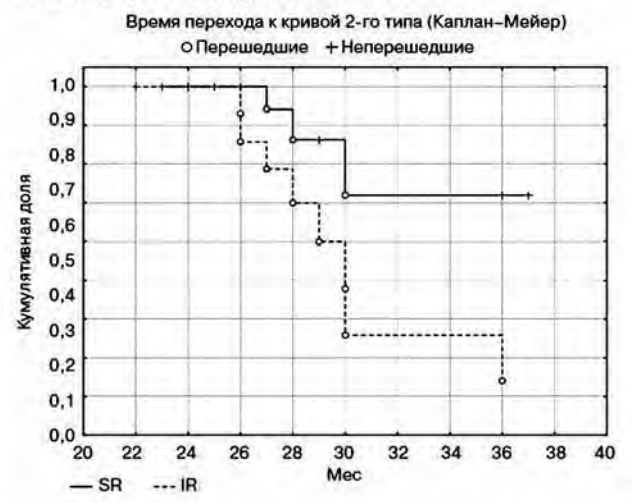


Рис. 3. График перехода к кривой 2-го типа.



кривой не изменился; 3 пациента, имевшие изначальный изонатрийуретический тип кривой, перешли к кривой изогипонатрийуретического типа.

На рисунках 2 и 3 показан переход от одного типа натрийуретической кривой к другому: ухудшение натрийуреза чаще и значительно раньше по времени наступает в группе торасемид IR по сравнению с группой торасемид SR. Изменение типа кривых наступает через 23 мес при изначальном гипонатрийуретическом типе кривой и через 26 мес при изначальном изонатрийуретическом типе кривой у пациентов, получавших торасемид IR; у больных, получавших торасемид SR, переход происходит на 26-м и 27-м мес наблюдения соответственно. Различия в группах были достоверны ($p<0,05$).

4. Динамика изменения суточного профиля АД в зависимости от натрийуреза.

Всем пациентам был определен суточный профиль АД: в группе больных, получавших торасемид SR, профиль АД dipper имели 26 пациентов, non-dipper – 2, профиль АД night-peaker в этой группе не был зафиксирован; в группе больных, находившихся на лечении торасемидом IR, профиль АД dipper имели 18 пациентов, non-dipper – 6, night-peaker – 4.

Среди больных, изменивших тип натрийуретической кривой: на изогипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 5 пациентов, non-dipper – 7, night-peaker – 2; на гипонатрийуретический тип: профиль АД dipper имели 8 лиц, non-dipper – 1, night-peaker – 1; на изонатрийуретический тип: профиль АД dipper имел 31 больной, night-peaker – 1, профиль non-dipper не был зафиксирован.

5. Влияние длительности анамнеза АГ на динамику натрийуреза.

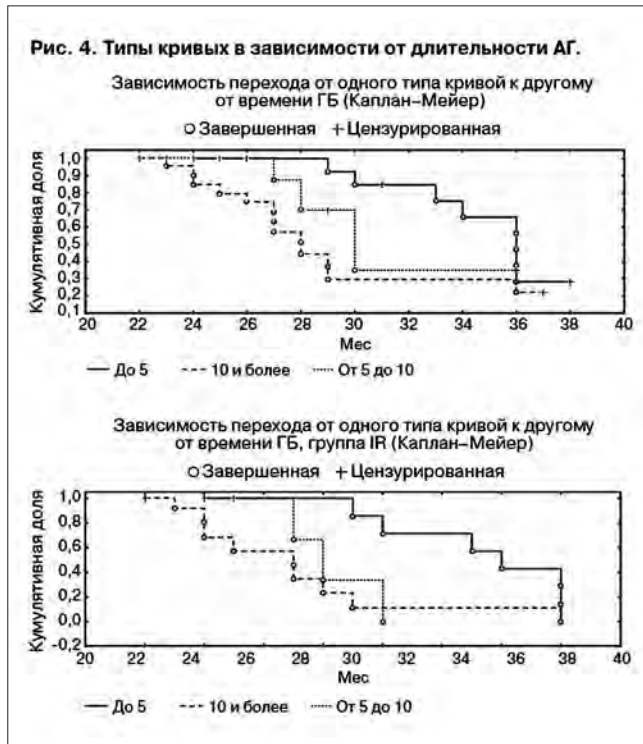
Проведен анализ типа кривых у больных в зависимости от длительности АГ на момент начала исследования. Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности заболевания: менее 5 лет (17 больных), от 5 до 10 лет (24), более 10 лет (15). На рисунке 4 представлены общие (для групп SR и IR) данные по переходу от одного типа кривых к другому: чем

Продолжение на стр. 50.

Г.П. Арутюнов, Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Влияние петлевых диуретиков с различным периодом полувыведения на динамику изменения натрийуреза у гипертоников с разным профилем артериального давления

Продолжение. Начало на стр. 49.



длительнее анамнез АГ, тем более часто происходили ухудшения натрийуретической кривой. Как видно из рисунка 4, больные, получающие торасемид IR, имеют более раннее начало перехода из одного типа кривой в другой. Аналогичный график для пациентов, получавших торасемид SR, технически невозможно построить, так как ухудшение типа кривых происходило только у больных с гипертоническим анамнезом от 5 до 10 лет и более 10 лет.

6. Динамика типов натрийуретических кривых в зависимости от ТНР и АГ.

Для установления взаимосвязи влияния изначального типа натрийуретической кривой и первоначального уровня АТ II на следующие факторы: уровень АТ II, ТНР, длительность течения гипертонической болезни (ГБ), переход из одного типа кривой в другой; был проведен многофакторный анализ и построены карты Парето. Выявлено, что тип кривой более всего связан с повышением уровня белка ТНР, переходом из одного типа кривой в другой, длительностью ГБ. Уровень АТ II до лечения влиял на таковой после лечения и был связан с длительностью ГБ: чем длительнее ГБ, тем выше уровень влияния АТ II. Также была выявлена статистически значимая связь факторов длительности ГБ и перехода из одного типа кривой в другой.

Проведен многофакторный анализ связи типа натрийуретической кривой и получаемого препарата, длительности ГБ с уровнем экскреции белка ТНР, активности АТ II (табл. 1 и 2).

Для кривой изогипонатрийуретического типа характерны максимальные активность АТ II и экскреция белка ТНР по сравнению с кривой гипонатрийуретического типа. Такая же зависимость прослеживается между группами торасемида SR и IR: в группе торасемида SR независимо от типа кривой наблюдаются меньшая экскреция белка ТНР и меньший уровень активности АТ II по сравнению с группой торасемида IR, что наиболее характерно для пациентов с длительностью ГБ от 5 до 10 лет и более 10 лет.

Проанализировано отношение уровня активности АТ II и экскреции ТНР ко времени: с течением времени растет

активность АТ II и увеличивается выделение белка ТНР, что свидетельствует о поражении ТИТ почек.

7. Риск перехода из одного типа натрийуретической кривой в другой.

При подсчете общего риска перехода от одного типа кривой к худшему типу были получены следующие результаты: вероятность перехода от изонатрийуретического типа кривой к гипонатрийуретическому – 83,93% (ОШ 11,667); от гипонатрийуретического типа кривой к изогипонатрийуретическому – 92,86% (ОШ 120,0). Как следует из представленных результатов, с течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение процесса экскреции натрия, увеличивается выделение белка ТНР, что является маркером прогрессирующего фиброза ТИТ почек, и нарастает активность АТ II, что доказывает необходимость мониторингирования натрийуреза у больных АГ и с ХСН, а также подтверждает необходимость рационального назначения диуретической терапии у этой группы пациентов (диуретики с пролонгированным периодом полувыведения (Т_{1/2}) существенно замедляют процессы повреждения ТИТ почек).

8. Риск изменения суточного профиля АД.

При статистической обработке полученных данных выявлено, что основными предикторами, изменяющими профиль АД в худшую сторону, являются чрезмерное употребление соли (ОШ 1,4), длительность гипертонического анамнеза (ОШ 3,5), тип натрийуретической кривой (ОШ 3,4). Вероятность изменения суточного профиля АД на non-dipper или night-peaker составляет 83,3% (ОШ 21,0).

Обсуждение

У здорового человека экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна количеству натрия в организме, в связи с этим колебания его незначительны, несмотря на то что поступление данного элемента в организм может варьировать в значительных пределах. Строение и функционирование почек оптимально приспособлены для пассивного транспорта основной части натрия. В основном повышение АД служит физиологическим ответом, призванным поддержать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости в нормальных пределах. Ухудшение механизмов, ответственных за отношение давления/натрийурез, перемещает кривую вправо – так, чтобы более высокие цифры АД были необходимы для достижения выделения с мочой достаточного количества натрия, требуемого для поддержания гомеостаза, и таким образом постоянно сохраняются высокие цифры АД.

В довольно большом количестве исследований была доказана связь между соль-чувствительной АГ и поражением ТИТ (например, при лекарственно-индуцированном интерстициальном нефрите АГ сопутствовала у 5 из 8 пациентов, при ВИЧ-ассоциированном интерстициальном нефрите – у 59% больных). Также имеются экспериментальные исследования, в которых развитие АГ вызывали путем индукции воспаления ТИТ (например, при перегрузке белком или циклоспорином). Существуют экспериментальные модели, в которых поражение интерстиция вызвано перегрузкой солью.

Высокая связь АГ с поражением ТИТ обусловлена нарушением процессов реабсорбции натрия, а следовательно, и натрийуреза. Основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который действует в почечных канальцах, является АТ II. В частности, в ряде исследований показано, что концентрация АТ II в почке выше, чем его циркулирующий уровень. Кроме того, показано, что увеличенная концентрация АТ II в почке приводит к изменению местной гемодинамики, ухудшению функций нефронов, а в дальнейшем – к структурным изменениям. АТ II является одним из наиболее мощных факторов, способствующих задержке натрия в организме. Это происходит как за счет прямых механизмов сужения почечных артериол, изменения претубулярного кровотока, прямого воздействия на эпителиальные транспортные клетки, так и за счет действия на альдостерон, что приводит к усилению реабсорбции натрия.

В исследовании, проведенном F. Visser и соавт., изучалось влияние АТ II на функцию почек у соль-чувствительных нормотоников. Исследователи пришли к выводу, что для указанной категории лиц также характерна гиперактивация почечной РААС. G. Kimura и B. Brenner продемонстрировали, что кривые «давление-натрийурез» различаются у соль-чувствительных и соль-резистентных пациентов с АГ. Кроме того, они предложили 3 основных почечных механизма, приводящих к развитию АГ:

- повышение клубочково-сосудистого сопротивления;
- снижение ультрафильтрации в почках в целом;
- увеличение канальцевой реабсорбции натрия.

R. Johnson и G. Schreiner подчеркнули роль микрососудистых повреждений и тубулоинтерстициального фиброза в развитии соль-чувствительной АГ, сдвигая кривую «давление-натрийурез» вправо. Они показали, что введение АТ II и фенилэфрина может приводить к повреждению почечных микрососудов, а также тубулоинтерстициальному фиброзу и соль-чувствительной АГ (даже когда гиперактивность симпатической системы и РААС была достаточно краткосрочной).

Аналогичные изменения в почках также были описаны в нескольких экспериментальных моделях: циклоспорин-индуцированной АГ, естественного старения и соль-чувствительной АГ. У соль-чувствительных пациентов на фоне диеты с высоким содержанием соли реабсорбция натрия в проксимальных канальцах была повышена по сравнению с группой соль-резистентных. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что реабсорбция натрия в проксимальных канальцах является важным фактором, определяющим изменение отношения «давление-натрийурез», которое происходит у соль-чувствительных больных с АГ независимо от изменения почечной гемодинамики.

В исследовании G. Kimura показано, что потеря функционального почечного резерва в результате снижения способности к ультрафильтрации либо усиления канальцевой реабсорбции натрия индуцирует чувствительный к соли тип АГ. Избыточное потребление соли пациентами с соль-чувствительностью приводит к нарушению экскреции натрия, что ведет к повышению АД в течение ночи. Ночная АГ компенсируется снижением натрийуреза в дневное время и повышает АД и натрийурез в ночное. В исследовании, проведенном Y. Higashi и соавт., показано, что при наблюдении за больными, находящимися на низкосолевой диете, профили АД статистически не различались в группе соль-чувствительных и соль-резистентных, в то время как при соблюдении высокосолевой диеты резко увеличивалось ночное повышение АД. Авторы продемонстрировали, что ночное повышение АД специфично именно для соль-чувствительных пациентов.

Эти данные нашли подтверждение в проведенном нами исследовании: наибольший уровень потребления соли отмечен у больных с неблагоприятными типами кривых (non-dipper 18,0±2,0; night-peaker 17,5±2,3) по сравнению с пациентами, имевшими профиль АД dipper 15,5±3,0 (15 г – средний уровень потребления соли в промышленно развитых странах). Наиболее эффективный способ изменить неблагоприятный профиль АД – назначить адекватную диуретическую терапию, которая способствовала бы нормализации натрийуретического профиля и тем самым приводила бы к нормализации профиля АД. Это подтверждается данными исследования: в группе торасемида IR число пациентов с неблагоприятным профилем АД было достоверно больше, чем в группе торасемида SR.

Кроме того, больные с 1-м типом натрийуретической кривой (для нее характерна максимальная реабсорбция натрия) имели максимальный уровень АТ II и наибольший уровень экскреции белка ТНР, что указывает на выраженные поражения ТИТ почки. В ряде исследований сообщается, что пикобразный диурез, характерный для диуретиков с коротким Т_{1/2}, также приводит к ускорению фиброза в ТИТ почки. Как показало наше исследование, этот дополнительный факт существенно ухудшает прогноз пациентов, ускоряя процессы фиброза в почке, и провоцирует ухудшение экскреции натрия, изменение суточного профиля АД.

Заключение

С течением времени и при наличии уже измененного натрийуреза происходит достоверное ухудшение экскреции натрия; увеличивается экскреция ТНР, что свидетельствует о прогрессировании фиброза ТИТ почек; нарастает активность АТ II и изменяется профиль АД, что доказывает необходимость мониторингирования натрийуреза.

Список литературы находится в редакции.

Системные гипертензии, № 2, 2014 г.

BRIT-PUB-052015-27



n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
САД, мм рт. ст.	157,6±12,9	136,8±11,8	<0,00001	129,9±10,0	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	93,3±8,3	82,6±8,6	<0,00001	80,4±7,3	<0,00001
ЧСС, уд/мин	69,8±9,1	68,2±7,1	0,02	67,3±7,5	0,001

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
ОХС, ммоль/л	5,75±1,10	5,36±1,06	<0,05	5,17±1,02	<0,00001
ТГ, ммоль/л	1,80±1,27	1,69±1,10	нд	1,63±1,16	0,027
Глюкоза, ммоль/л	5,55±1,00	5,36±0,93	нд	5,42±0,85	0,004
Креатинин, мкмоль/л	84,5±16,4	84,0±18,2	нд	82,2±14,1	0,018
Калий, ммоль/л	4,28±0,49	4,33±0,45	нд	4,41±0,53	0,006
Натрий, ммоль/л	142,1±6,4	141,3±6,4	нд	139,9±6,5	0,0004

ДАЙДЖЕСТ



Лікування рефрактерної стенокардії: дослідження CORSA

За результатами рандомізованого дослідження, в якому взяли участь 104 пацієнти з рефрактерною стенокардією, виявилось, що імплантація пристрою Reducer у коронарний синус достовірно зменшує симптоми і покращує якість життя через 6 міс після процедури порівняно з пацієнтами, яким проводилася плацебо-процедура.

Результати II фази дослідження COSIRA були опубліковані в New England Journal of Medicine. На відміну від звичайних стентів, розроблених для відкриття стенозованих артерій, новий сітчастий пристрій у вигляді пісочного годинника застосовується для перешкоджання току крові і підвищення тиску в коронарному синусі, внаслідок чого відбувається зростання перфузії оксигенованою кров'ю ішемічних ділянок серцевого м'яза.

За словами авторів, це дослідження виявило, що такий підхід є безпечною і відносно нескладною альтернативою для хворих, у яких спостерігаються рефрактерність стенокардії до медикаментозної терапії та дуже погана якість життя.

У коментарях відмічається, що початкові оптимістичні результати щодо інших методик лікування стенокардії не були підтверджені у великих рандомізованих дослідженнях. Але якщо покращення в симптоматичній стенокардії, досягнуті за допомогою цієї методики, будуть доведені в подальших випробуваннях, цей підхід зможе стати необхідним додатком до уже встановлених терапевтичних стратегій у хворих з рефрактерною стенокардією.

За період з 2010 по 2013 р. у дослідження CORSA було включено 104 пацієнти віком і 18 років з рефрактерною стенокардією із 11 центрів Бельгії, Канади, Нідерландів, Великої Британії, Данії та Швеції.

У хворих спостерігалася стенокардія III чи IV функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (Canadian Cardiovascular Society – CCS), симптоми якої неможливо контролювати б-блокаторами, блокаторами кальцевих каналів, нікорандилом, івабрадином та нітратами короткої дії. У всіх пацієнтів були зафіксовані прояви оборотної ішемії міокарда, фракція викиду лівого шлуночка становила >25% та існували протипоказання до проведення коронарної реваскуляризації.

Середній вік учасників становив 67,8 року, 81% із них чоловіки, у 84% хворих відмічалася стенокардія III ФК. Приблизно у 75% пацієнтів раніше проводилося аортокоронарне шунтування і/або черезшкірне коронарне втручання.

Пацієнти були рандомізовані в групу імплантації пристрою і групу плацебо-процедури. Пристрій імплантували в коронарний синус через праву яремну вену. Кінез стінок лівого шлуночка оцінювався до процедури і через 6 міс після неї (за результатами стрес-ехокардіографії з добутином).

Протягом 6 міс 18 із 52 пацієнтів групи лікування і 8 із 52 хворих контрольної групи покращили ФК стенокардії як мінімум на 2 класи (35 vs 15%; $p=0,02$). Середній ФК був знижений з 3,2 до 2,1 у групі лікування і з 3,1 до 2,6 у контрольній групі ($p=0,001$).

У 71% пацієнтів групи лікування і у 42% у групі плацебо-процедури зареєстровано покращення ФК як мінімум на 1 клас ($p=0,003$). Якість життя, яка оцінювалася на основі заповнених опитувальників, покращилася на 17,6 у групі лікування і на 7,7 у контрольній групі ($p=0,048$).

Загалом було відмічено 76 несприятливих подій у групі лікування і 93 – у групі плацебо-процедури. У контрольній групі було зафіксовано 3 випадки інфаркту міокарда та 1 випадок смерті (внаслідок поліорганної недостатності), водночас як у групі лікування – лише 1 випадок перипроцедурного інфаркту міокарда. Випадків смерті у групі лікування не зафіксовано.

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

Лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності

Приблизно 10% вагітностей ускладнюються артеріальною гіпертензією (АГ), при цьому більшість лікарів неохоче призначають антигіпертензивні препарати в період вагітності. Авторі нового багатоцентрового дослідження намагалися порівняти ефекти менш (цільове значення діастолічного артеріального тиску – ДАТ – 100 мм рт. ст.) і більш (цільове значення ДАТ – 85 мм рт. ст.) жорсткого контролю АТ у 987 вагітних, в яких відмічалася АГ легкого і середнього ступеня тяжкості без протеїнурії, що виникла до настання вагітності, або гестаційна АГ (ДАТ – 90-105 мм рт. ст. без прийому гіпотензивних препаратів або 85-105 мм рт. ст. на тлі прийому ліків) за наявності одного плода (термін гестації – від 14 до 33 тиж і 6 днів).

В обох групах (більш і менш жорсткого контролю АТ) препаратом, який найчастіше застосовується, був лабеталол, однак більшість жінок потребували призначення додаткового препарату для досягнення цільових рівнів АТ. Частота виникнення переривання вагітності, низької маси тіла при народженні чи потреби в неонатальній інтенсивній терапії між групами була подібна. Однак у достовірно меншій частки вагітних, яким проводився більш жорсткий контроль АТ, відмічалася тромбоцитопенія (1,6 vs 4,3%) чи підвищення рівня печінкових ферментів (1,8 vs 4,3%), а також була виявлена тенденція до зниження необхідності переливання крові (1,6 vs 3,2%).

Автори відзначають, що, незважаючи на необхідність подальшого визначення оптимальних підходів до лікування АГ упродовж вагітності, результати проведеного дослідження мають свідчити про те, що користь від застосування лабеталола з метою контролю АТ під час вагітності перевищує потенційний ризик.

www.jwatch.org/

Внутрішньовенні інфузії рідин у хворих із серцевою недостатністю

За даними нового великого дослідження, виявилось, що 1 із 9 пацієнтів, госпіталізованих з приводу серцевої недостатності (СН), у перші 2 дні госпіталізації отримує не лише діуретики, а й внутрішньовенні інфузії рідин. Крім того, хворі, яким виконують інфузії рідин, у подальшому частіше потрапляють у відділення інтенсивної терапії, їм частіше проводять інтубацію трахеї, замісну ниркову терапію, а також вони частіше помирають в умовах стаціонару.

У дослідженні аналізувалися дані 346 клінік. Відмічено, що деяким пацієнтам ніколи не призначають внутрішньовенні інфузії в перші 2 доби, водночас як в інших осіб часто застосовування такої тактики досягала 71%.

Загалом дослідження показало, що застосування внутрішньовенних інфузій у цієї категорії хворих не є рідкістю, а частота їх виконання варіює у різних лікувальних закладах.

У коментарях до дослідження наведено припущення, що часто лікарі не можуть чітко визначити волевільний статус пацієнта, а іноді навіть доводиться застосовувати інфузійну терапію при надмірному діурезі.

Зазвичай пацієнти, госпіталізовані з приводу СН, отримують петльові діуретики з метою зменшення перевантаження рідиною. Авторі вирішили проаналізувати, чи є внутрішньовенне введення рідин у таких пацієнтів обґрунтованим і чи не суперечить це проведенню діуретичної терапії.

Були проаналізовані дані 131 430 пацієнтів віком понад 18 років, які були госпіталізовані з приводу СН та отримували петльові діуретики в перші 2 дні госпіталізації в період з 2009 по 2010 р.

Більшість пацієнтів була віком понад 75 років (57%), жіночої статі (53%), європеїдської раси (63%). В якості діуретичної терапії використовували переважно фуросемід (91%), деякі пацієнти отримували буметанід, торасемід чи комбінацію цих засобів.

Загалом 11% пацієнтів була призначена інфузія як мінімум 500 мл рідин (у середньому 1000 мл), що в основному були представлені фізіологічним розчином (80% пацієнтів) чи 0,45% розчином натрію хлориду. Рідше застосовувався розчин Рінгера або комбіновані інфузії.

Призначення внутрішньовенних інфузій пацієнтам, які були госпіталізовані з приводу СН та отримували діуретики, було асоційоване з вищим ризиком подальшого переведення до відділення інтенсивної терапії (5,7 vs 3,8%; $p<0,0001$), інтубації трахеї (1,4 vs 1,0%; $p=0,0012$), замісної ниркової терапії (0,6 vs 0,3%; $p<0,0001$) і внутрішньогоспітальної смертності (3,3 vs 1,8%; $p<0,0001$) порівняно з аналогічними параметрами у разі відсутності інфузій.

За словами авторів, мало ймовірно, що пацієнтам призначалися внутрішньовенні інфузії з метою компенсації шкоди надмірного діурезу, так як пацієнти в обох групах отримували однакові дози діуретиків, а обмеження дослідження до перших 2 днів госпіталізації мінімізувало можливість надмірного діурезу.

Дослідження мало певні обмеження. Наприклад, у ньому могли взяти участь хворі з більш клінічно тяжкими випадками з нестабільною гемодинамікою, хоча автори не включали пацієнтів з кровотечею, сепсисом або анафілаксією. Крім того, не було достатньо даних щодо показника фракції викиду лівого шлуночка, рівня АТ, частоти серцевих скорочень, біомаркерів ниркової функції. Також не було відомо, з якого приводу призначалися внутрішньовенні інфузії рідин.

У результаті автори прийшли до висновку, що поки не будуть отримані дані проспективних досліджень щодо застосування внутрішньовенних інфузій у пацієнтів з декомпенсованою СН, питання їх призначення залишається складним і потребує індивідуального підходу у кожному окремому випадку з урахуванням статусу СН і функції нирок.

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

Корекція серцево-легеневої реанімації залежно від даних моніторингу

Згідно з результатами нового дослідження, вимірювання ДАТ та концентрації вуглекислого газу в кінцевих порціях альвеолярного повітря на видиху ($p_{ET}CO_2$) при проведенні серцево-легеневої реанімації (СЛР) асоційоване з підвищенням виживаності.

За словами авторів, медичні працівники, які проводять реанімаційні заходи в клініці, повинні оцінювати відповідь на них організму. На підставі отриманих даних можна коригувати проведення СЛР, якщо хороші результати не досягнуті.

Більшість внутрішньогоспітальних зупинок серця відбувається у відділеннях інтенсивної терапії, в яких у будь-якому випадку здійснюється жорсткий моніторинг АТ та концентрації вуглекислого газу. Незважаючи на це, реанімаційні заходи зазвичай проводяться без урахування цих показників.

У цьому дослідженні автори проаналізували 245 300 випадків СЛР з 2000 по 2012 р.

В аналізі щодо рівня ДАТ в 11 259 (69%) випадках із 16 301 проведення СЛР призвело до відновлення спонтанного кровообігу, а в 4212 (26%) випадках проводилося вимірювання ДАТ з метою оцінки якості реанімаційних заходів. В аналізі щодо концентрації вуглекислого газу в кінцевих порціях альвеолярного повітря на видиху спонтанний кровообіг вдалося відновити в 30 980 (66%) випадках із 47 135, і в 1648 (3,5%) випадках оцінка якості проводилася на основі $p_{ET}CO_2$.

Випадки, в яких не застосовувався артеріальний катетер або проводилася інвазивна вентиляція легень, були виключені з дослідження. Після корекції на вік, стать, расу, рік індексної події, перший безпульсовий ритм і тривалість зупинки серця виявилось, що вимірювання ДАТ для оцінки та корекції якості СЛР асоціювалося з підвищенням імовірності відновлення спонтанного кровообігу (співвідношення шансів – СШ – 1,23; 95% довірчий інтервал – ДІ – 1,12-1,36; $p<0,001$).

Те саме стосувалося і показника $p_{ET}CO_2$ (СШ 1,25; 95% ДІ 1,10-1,43; $p<0,001$).

Зв'язок між відновленням спонтанного кровообігу і рівнем $p_{ET}CO_2$ був сильнішим у тому випадку, коли досягнутий рівень $p_{ET}CO_2$ був вищим, ніж 10 мм рт. ст. ($p<0,001$).

Відзначається, що в поточних рекомендаціях щодо базової (BLS) і подальшої реанімації (ALS) питанням моніторингу приділено недостатньо уваги і не підкреслена їх важливість. Це може бути пов'язано з недостатньою кількістю даних доказової медицини щодо переваг цього підходу над стандартними методиками. Авторі сподіваються, що результати поточного дослідження зумовлять перегляд існуючих стандартів.

Експерти зазначають, що дуже важко, а іноді й неможливо чітко визначити, чи є підвищення рівня ДАТ і $p_{ET}CO_2$ наслідком корекції проведених заходів, або ж у пацієнтів ці показники були вищими, що раніше вже асоціювалося з кращими результатами. На це запитання можна буде відповісти тільки після проведення проспективних досліджень.

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

За матеріалами сайту www.webcardio.org

Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу: фокус на гіпоглікемічну терапію

Продовження. Початок на стор. 46.

На сьогодні запропоновано декілька алгоритмів вибору гіпоглікемічної фармакотерапії при ЦД. Згідно з більшістю сучасних рекомендацій ЛЗ першої лінії для лікування хворих на ЦД 2 типу є метформін. Дозу метформіну підбирають залежно від тяжкості порушень вуглеводного обміну (від 500 мг 1 раз на добу до 850-1000 мг 2 рази на добу). За потреби можна використовувати комбінацію двох або трьох гіпоглікемічних пероральних ЛЗ з різним механізмом дії.

Серед ЛЗ, які відповідають сучасним вимогам до ефективної та безпечної гіпоглікемічної терапії, у тому числі для осіб дуже високого СС-ризiku, особливе місце посідають інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) — алогліптин, ситагліптин, лінагліптин, саксагліптин, відагліптин. Застосування цих препаратів дозволяє скоригувати характерне для ЦД 2 типу зниження

Результати низки клінічних досліджень свідчать також про додаткові плейотропні кардіопротекторні властивості інгібіторів DPP-4 (J.A. Davidson, 2009), імовірно, пов'язані з опосередкованою стимуляцією рецепторів до глюкагоноподібного пептиду-1, розташованих у клітинах не тільки підшлункової залози, а й нирок, легень, мозку, серця. Встановлено їх здатність покращувати ліпідний обмін, контроль АТ (G.C. Misty et al., 2008), знижувати рівень С-реактивного протеїну (G. Derosa et al., 2010), зберігати ШКФ та покращувати деякі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки при серцевій недостатності (N. Gomez et al., 2012). Згідно із сучасними принципами вибору ЛЗ для гіпоглікемічної терапії у хворих на ЦД 2 типу інгібітори DPP-4 можуть призначатися як препарати першої лінії (у тому числі за наявності протипоказань до застосування метформіну), а також у комбінації з метформіном або іншими ЛЗ в якості другого або третього препарату (табл. 4).

Таблиця 4. Алгоритм підбору цукрознижувальної фармакотерапії (+ зміни способу життя, контроль ваги, дієти)

Початкова монотерапія					
Ефективність ↓HbA _{1c} Ризик розвитку гіпоглікемії Маса тіла Побічні ефекти	Метформін (контроль HbA _{1c} – через 3 міс)				
	Висока				
	Низький Нейтрально/зниження лактоацидоз				
Двокомпонентна комбінація (не досягнуто цільового рівня HbA _{1c} через 3 міс на тлі монотерапії)					
Ефективність ↓HbA _{1c} Ризик розвитку гіпоглікемії Маса тіла Побічні ефекти	Метформін +	Метформін +	Метформін +	Метформін +	Метформін +
	препарат сульфонілсечовини	глітазон	інгібітор DPP-4	аналог GLP-1	інсулін
	Висока	Висока	Помірна	Висока	Висока
	Помірний Збільшення Гіпоглікемія!	Низький Збільшення СН, набряки!	Низький Нейтрально Рідко	Низький Зниження	Високий Збільшення Гіпоглікемія!
Трикомпонентна комбінація (не досягнуто цільового рівня HbA _{1c} через 3 міс на тлі двокомпонентної терапії)					
	Метформін +	Метформін +	Метформін +	Метформін +	Метформін +
	препарат сульфо- нілсечовини +	глітазон +	інгібітор DPP-4+	аналог GLP-1	інсулін
	глітазон	препарат сульфо- нілсечовини	препарат сульфоніл- сечовини	препарат сульфоніл- сечовини	глітазон
	або інгібітор DPP-4, або аналог GLP-1, або інсулін	або інгібітор PP-4, або аналог GLP-1, або інсулін	або глітазон, або інсулін	або глітазон, або інсулін	або інгібітор DPP-4, або аналог GLP-1
Інсулінова стратегія (інсулін + 1-2 неінсулінові ЛЗ), якщо не досягнуто цільового рівня HbA _{1c} через 3-6 міс трикомпонентної терапії					

другої фази секреції інсуліну, тобто зробити профіль інсулінової секреції у таких хворих більш фізіологічним. Глюкозозалежний механізм дії цих препаратів поряд з доведеною цукрознижувальною ефективністю істотно знижує ризик розвитку гіпоглікемії і має потенційно сприятливий кардіоваскулярний профіль. Першим і найбільш вивченим інгібітором DPP-4 є ситагліптин, дозволений для широкого використання в лікарській практиці з кінця 2006 року. Згідно з результатами нещодавно опублікованого метааналізу 19 досліджень (10 246 хворих на ЦД 2 типу) при лікуванні ситагліптином порівняно із застосуванням інших протидіабетичних препаратів спостерігається достовірно менша кількість побічних ефектів, насамперед унаслідок суттєво нижчої частоти розвитку гіпоглікемії (3,5 проти 7,5 на 100 пацієнто-років). Відносний ризик кардіоваскулярних подій у пацієнтів, лікованих ситагліптином, становив 0,67-0,68 і виявився на третину нижчим, ніж у групі плацебо (D. Williams-Herman et al., 2010).

Висновки

Основною метою лікування хворих на ЦД 2 типу є максимальне зниження СС-ризiku, що забезпечують суворий контроль АГ й ліпідного обміну, антиагрегантна терапія та індивідуалізований контроль глікемії (рівень HbA_{1c} — 7-8%). Під час вибору препаратів для гіпоглікемічної терапії слід враховувати ризик побічних кардіоваскулярних ефектів (насамперед ризик розвитку гіпоглікемії) і їх вплив на постпрандіальну глікемію з огляду на її суттєво більше прогностичне значення щодо розвитку атеросклерозу, ІМ та смертності. Інгібітори DPP-4 — ефективні гіпоглікемічні ЛЗ з фізіологічною дією на постпрандіальну глікемію, що не збільшують ризик розвитку гіпоглікемії, не підвищують масу тіла і мають потенційно сприятливий СС-профіль. Вони можуть використовуватися як у моно-, так і у складі комбінованої гіпоглікемічної терапії хворих на ЦД 2 типу з високим і надвисоким СС-ризиком.

НОВИНИ

Зв'язок зросту і ризику розвитку ішемічної хвороби серця

Результати нового дослідження свідчать, що ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язаний зі зростом людини і підвищується в міру зменшення зросту.

У дослідженні було проаналізовано генетичні дані більше ніж 193 тис. жителів Європи. Виявилось, що відносний ризик (ВР) ІХС підвищується на 13,5% (95% довірчий інтервал — ДІ — 5,4-22,1; p<0,001) на кожне зменшення зросту на 6,5 см: наприклад, у людини зі зростом 152,5 см ризик ІХС підвищується на 60% порівняно з людиною зі зростом 183 см.

На думку дослідників, це певним чином може бути пов'язано з порушенням ліпідним профілем у пацієнтів низького зросту, однак більшою мірою — зі спільними біологічними процесами, які є детермінантами досягнутого зросту, і розвитком атеросклерозу.

Автори відмічають, що виявлені дані не є клінічно корисними, адже вплинути на зріст людини неможливо. Більшою мірою вони пояснюють механізми взаємозв'язку, а також показують, наскільки складним є генетичне підґрунтя ІХС.

Автори проаналізували 180 генетичних варіантів/однонуклеотидних поліморфізмів, пов'язаних зі зростом, у 65 066 дорослих пацієнтів з ІХС (73,8% чоловіків; середній вік — 57,3 року) і 128 383 здорових осіб.

Загалом було виявлено достовірний взаємозв'язок між зростом та ІХС (p<0,001), який залишався статистично значущим у підгрупах пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) (p=0,003). Також виявилось, що цей взаємозв'язок є достовірним лише у чоловіків (p=0,001).

Дослідники проаналізували, чи можна взаємозв'язок зросту та ІХС пояснити за допомогою інших відомих факторів ризику. Було виявлено, що наявність асоціації з рівнем холестерину і показниками ліпідів може пояснити лише 1/3 випадків зазначеної кореляції.

За словами авторів, одним із пояснень решти випадків такого зв'язку може бути той факт, що в осіб низького зросту пропорційно менші розміри коронарних артерій, унаслідок чого за однакової вираженості атеросклеротичних бляшок вірогідність захворювання у них вища.

Консервативне лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом: якість терапії та клінічні наслідки

Пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), яким не проводилася коронарна реваскуляризація, але було призначено медикаментозне лікування, поділяють на 2 групи: пацієнти, яких не направляють на коронарентеріологію (КВГ), і хворі, яким після проведення КВГ не виконується реваскуляризація. Виявилось, що в учасників 1-ї групи відмічається прогресивне підвищення ризику смертності впродовж наступних років, тоді як у пацієнтів 2-ї групи були відмічені стабільно низькі рівні смертності.

У цьому аналізі автори використовували дані реєстру EYESHOT з метою вивчення частоти призначення антитромбоцитарної терапії під час індексної госпіталізації з приводу ГКС у пацієнтів, яким не проводилася реваскуляризація.

У дослідження EYESHOT було включено 1519 пацієнтів із первинним діагнозом ІМ без елевачії ST-ГКС, з яких 649 (42,7%) отримували лише медикаментозну терапію, а 388 (59,8%) були направлені на КВГ. Серед 1066 пацієнтів з ІМ з елевачією ST 134 (12,6%) отримували лише медикаментозну терапію, а 90 (67,2%) була проведена КВГ.

Основні результати

• Пацієнти, яким не проводилася КВГ, частіше отримували низькомолекулярні гепарини (58,4 vs 42,1%; p<0,0001) і клопідогрель (64,9 vs 55,2%; p=0,007), ніж хворі, яких направляли на КВГ. У цій групі порівняно з групою КВГ рідше застосовувався нефракціонований гепарин (10,2 vs 58,4%; p=0,007), аспірин (87,2 і 93,1% відповідно; p=0,006), тикагре-лор (10,8 і 26,2% відповідно; p<0,0001) і прасугрель (1,0 і 3,6% відповідно; p=0,03).

• 3,2% учасників групи без КВГ змінювали терапію, пов'язану з інгібіторами P2Y12, тоді як аналогічний показник у групі КВГ становив

7,3%. Загалом замінили клопідогрель на інгібітор P2Y12 2,0% учасників, а перехід з інгібітора P2Y12 на клопідогрель чи тиклопідин зафіксовано у 3,2%. Замінили інгібітор P2Y12 на інший препарат цієї групи 0,3% учасників.

• При виписці 58,8% пацієнтів із заключним діагнозом ІМ з елевачією ST і ГКС без елевачії ST було призначено подвійну антитромбоцитарну терапію, 29,2% — лише ацетилсаліцилову кислоту.

• Предикторами непризначення подвійної антитромбоцитарної терапії були показання до проведення операції аортокоронарного шунтування (23,2% пацієнтів, яким проводилася КВГ) (ВР 9,87; 95% ДІ 5,39-18,08; p<0,0001), відсутність коронарного стенозу за даними ангіографії (ВР 3,41; 95% ДІ 1,96-5,92; p<0,0001), рецидиви кровотеч під час госпіталізації (ВР 5,28; 95% ДІ 2,31-11,47; p<0,0001) і кровотечі в анамнезі (ВР 1,81; 95% ДІ 1,09-2,99; p<0,02).

• Під час госпіталізації більша кількість інсультів / транзиторних ішемічних атак (1,6 vs 0,2%; p=0,04) була відмічена у групі учасників, яким не проводилася КВГ, порівняно з хворими, яким виконували КВГ; те ж саме стосувалося й показника смертності (7,9 vs 2,7%; p=0,0009).

• Рівні повторних ІМ (0,7 vs 0,2%) і масивних кровотеч (3,0 vs 1,5%) між групами достовірно не відрізнялися.

Нові перспективи в лікуванні і профілактиці серцевої недостатності

Більше 5 млн осіб у США страждають на серцеву недостатність (СН). Найбільш частими причинами СН є цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія і захворювання серця. Однак до цього моменту було незрозуміло, що насправді є тригером розвитку цієї патології.

За результатами проведених досліджень (Університет Джонса Хопкінса), для нормальної роботи серця необхідне функціонування двох сигнальних шляхів. Оксид азоту і натрійуретичний пептид стимулюють кожен із цих шляхів, результатом чого є утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який активує протеїн PKG. Цей білок має протекторні властивості відносно серцевого м'яза. Порушення вказаних сигнальних шляхів і є причиною більшості випадків розвитку СН.

Раніше було показано, що ензим PDE-5 є причиною порушення першого сигнального шляху в серці. В останньому ж дослідженні виявилось, що за порушення другого сигнального шляху відповідає фермент PDE-9.

Попередні дослідження свідчать, що PDE-5 спричинює дію шляхом взаємодії з цГМФ і протеїном PKG. Автори показали, що надлишок PDE-9 призводить до розвитку СН унаслідок порушення утворення цГМФ по другому сигнальному шляху.

Отже, PDE-9 пришвидшує розпад цГМФ, що супроводжується зменшенням продукції протеїну PKG. Це проявляється тим, що клітини серця стають більш чутливими до різноманітних дефектів, що може призвести до заміщення сполучною тканиною та ураження міокарда.

Автори зазначають, що на сьогодні проводяться дослідження препаратів, які блокують PDE-9 у пацієнтів із хворобою Альцгеймера та іншими захворюваннями, за наявності яких цей фермент також відіграє важливу роль.

При дослідженні цих препаратів на моделях мишей із СН було виявлено, що їх застосування призводить до зупинки прогресування збільшення розмірів і вираженості фіброзу серця. Разом з тим ці препарати практично повністю відновлюють стан серцевого м'яза.

В іншому дослідженні у мишей з СН застосовували інгібітори PDE-5, PDE-9 або плацебо. Виявилось, що призначення інгібітора PDE-5 або PDE-9 сприяло достовірній нормалізації розмірів, покращенню функції серцевого м'яза і практично повністю відновлювало його скоротливу функцію.

Автори дійшли висновку, що, попередивши порушення хоча б в одному сигнальному шляху, можна запобігти розвитку захворювання, навіть якщо другий сигнальний шлях уражений.

За матеріалами сайту www.webcardio.org

WebCardio.org
Електронний науково-практичний журнал про кардіологію



Новини конгресу Американської колегії кардіологів

Результати дослідження ODYSSEY LONG TERM

Метою дослідження була оцінка застосування алірокумабу (моноклонального антитіла до PCSK9) порівняно з плацебо у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією чи високим серцево-судинним ризиком.

Учасники дослідження, в яких застосовували максимально допустимі дози статинотерапії, були рандомізовані на 2 групи: групу підшкірного введення алірокумабу в дозі 150 мг кожні 2 тиж (n=1553) та групу плацебо (n=788). 99,9% пацієнтів приймали статини, із них 44,4% – високоінтенсивний статин.

Середній вік учасників (n=2341) становив 64 роки, 37% із них – жінки, середній індекс маси тіла (IMT) – 30 кг/м². У 35% пацієнтів був діагностований цукровий діабет (ЦД). Середній рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) становив 123 мг/дл.

Первинною кінцевою точкою було процентне зниження рівня ХС ЛПНЩ на 24-му тижні терапії. Так, вихідний рівень ХС ЛПНЩ до 24-го тижня терапії знизився у групі алірокумабу на 61%, у групі плацебо знизився на 0,8% (p<0,0001). На 52-му тижні дослідження рівень ХС ЛПНЩ становив 53 мг/дл у групі алірокумабу і 123 мг/дл у групі плацебо. Динаміка рівня ХС ЛПНЩ від вихідного до 78-го тижня дослідження становила -52% у групі алірокумабу і 3,6% у групі плацебо (p<0,0001).

Побічні ефекти, що призвели до відмови від продовження терапії, виникли у 7,2% пацієнтів групи алірокумабу і у 5,8% групи плацебо (p=0,26) із такою частотою:

- міалгії: 5,4 vs 2,9% (p=0,006);
- нейрокогнітивні порушення: 1,2 vs 0,5% (p=0,17);
- офтальмологічні ускладнення: 2,9 vs 1,9% (p=0,65);
- смерть унаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), інсульт чи нестабільна стенокардія, що потребували госпіталізації на 78-му тижні (post-hoc аналіз): 1,7 vs 3,3% (p=0,02).

www.acc.org

Результати дослідження CoreValve

Результати дослідження CoreValve High-Risk Study, отримані через 2 роки після його проведення, підтверджують дані, отримані через 1 рік: автори повідомляють про достовірно нижчий рівень смерті від усіх причин при проведенні транскатетерної заміни аортального клапана (TAVR) порівняно з хірургічним втручанням у пацієнтів із симптомним аортальним стенозом і підвищеним ризиком проведення хірургічного втручання.

Через 2 роки дослідження рівень смертності серед пацієнтів, які були рандомізовані в групу хірургічного протезування аортального клапана, становила 28,6%, у групі TAVR аналогічний показник дорівнював 22,2%. Різниця між групами виявилася статистично достовірною. Рівні інсультів за 2-річний період також були достовірно нижчі у групі TAVR і становили 10,9%, у групі хірургічного лікування – 16,6%.

Різниця щодо рівня масивних інсультів між двома групами через 2 роки не була статистично значущою: у групі хірургічного втручання він становив 9,8%, а в групі TAVR – 6,8% (p=0,25). Загалом через 2 роки у 1,3% пацієнтів відмічалася тяжка, а у 5,2% – помірна аортальна регургітація.

Як відомо, у дослідження CoreValve High-Risk Study було включено 795 пацієнтів, яких рандомізували в групу TAVR чи кардіохірургічного втручання. Середні показники за шкалами STS і EuroSCORE, що відображають ступінь ризику хірургічного втручання, були 7,5 і 18,0% відповідно в обох групах лікування.

Як відомо, Core Valve на сьогодні затверджено Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для застосування у пацієнтів із симптомним аортальним стенозом і високим ризиком кардіохірургічного втручання та осіб, які визнані неоперабельними.

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

Результати дослідження TOTAL

У пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST, яким проводилося перкутанне коронарне втручання (ПКВ), стратегія рутинної тромбектомії не асоційована зі зниженням ризику серцево-судинної смерті, повторного ІМ, кардіогенного шоку чи серцевої недостатності IV функціонального класу за NYHA протягом 180 днів порівняно з ПКВ без тромбектомії. Такі результати дослідження TOTAL, яке було представлено на конгресі Американської колегії кардіологів (ACC).

Загальна кількість учасників – 10 732. Вони були розділені на 2 групи: 1-ша – пацієнти, яким проводилося ПКВ з тромбектомією, 2-га – пацієнти, яким виконувалося лише ПКВ.

Як свідчать результати дослідження, жодна зі стратегій не мала статистично достовірних переваг щодо смертності в перші 180 днів: у групі тромбектомії відповідний показник становив 6,9%, у групі ізольованого ПКВ – 7,0. Показники серцево-судинної смертності і повторних реваскуляризацій в обох групах також були однаковими.

За словами авторів, покращення в резольуції сегменту ST і дистальній емболізації, які спостерігалися при проведенні тромбектомії, не призвели до покращення клінічних наслідків.

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

Результати дослідження BEST

У пацієнтів з ІХС та множинним ураженням судин відмічається нижчий ризик серцево-судинних подій після операції аортокоронарного шунтування (АКШ), ніж після ПКВ з використанням елютинг-стенту другого покоління. Результати дослідження BEST були представлені на науковій сесії конгресу ACC.

У дослідження було включено 880 пацієнтів з ІХС та множинним ураженням судин. Їх розділили на групу ПКВ зі стентами, покритими еверолімусом, і групу проведення АКШ. Учені аналізували смертність, ІМ та необхідність у проведенні реваскуляризації уражених судин через 2 роки.

Основні серцево-судинні події чи смерть через 2 роки після рандомізації зафіксовані у 11,0% пацієнтів групи ПКВ і лише у 7,9% учасників групи АКШ, різниця не досягла статистичної достовірності. Повторний аналіз у середньому через 4,6 року виявив небажані наслідки у 15,3% пацієнтів групи ПКВ і у 10,6% хворих групи АКШ, різниця між групами виявилася достовірною. Крім того, необхідність проведення додаткових реваскуляризацій і ризик розвитку ІМ були достовірно вищими у групі ПКВ порівняно з групою АКШ. Виявилось, що відносно первинної кінцевої точки 2 підходи не відрізнялися у пацієнтів без ЦД в анамнезі (відносний ризик – ВР – 1,07), однак була відмічена очевидна різниця у пацієнтів з ЦД (ВР 2,24).

Автори відзначили, що проведення АКШ є більш безпечним і ефективним підходом навіть при порівнянні з процедурою ПКВ із застосуванням нових елютинг-стентів.

www.acc.org, NEJM Journal Watch

Результати дослідження LEGACY

Згідно з результатами нового дослідження, у пацієнтів, які досягають тривалого стійкого зниження маси тіла, спостерігається достовірне зниження тяжкості перебігу фібриляції передсердь (ФП) і довше утримується синусовий ритм. Результати дослідження LEGACY були представлені на конгресі ACC. У цих пацієнтів також відмічалися позитивні зміни кардіометаболічного ризику, ступеня запалення і ремоделювання серця.

Відомо, що зниження маси тіла зменшує тяжкість перебігу ФП; однак до цього часу було невідомо, чи має значення ступінь зниження коливання маси тіла.

Автори проаналізували дані 355 пацієнтів <65 років з ІМТ і27 кг/м², які були направлені в дослідницький центр у зв'язку з пароксизмальною чи персистуючою формою ФП. В анамнезі у пацієнтів не було ІМ чи кардіохірургічного втручання за останні 12 міс. Критеріями виключення також були тяжка патологія клапанів, дисфункція шлуночків, активний онкологічний процес, аутоімунні чи системні запальні захворювання, тяжка ниркова чи печінкова недостатність, а також період спостереження <2 років.

Усі пацієнти отримали індивідуальну консультацію щодо нормалізації ваги, а також спостерігалися в спеціалізованому центрі зі зниження маси тіла чи самостійно брали участь у подібній програмі.

З метою визначення дозозалежного ефекту пацієнти були розділені на 3 групи: учасники, які досягли зниження маси тіла більш ніж на 10% (1-ша група); пацієнти, зниження маси тіла яких становило 3-9% (2-га група) і <3% (3-тя група). Первинними кінцевими точками дослідження були тяжкість симптомів ФП, визначена за шкалою AFSS, і тривалість утримання синусового ритму згідно з даними 7-добового холтерівського моніторингу електрокардіографії. Не було виявлено відмінностей у вихідних характеристиках пацієнтів чи тривалості періоду спостереження.

Виявилось, що найсуттєвіше зменшення тяжкості перебігу і вираженості симптомів спостерігалось в 1-й групі порівняно з 2-ю і 3-ю (p<0,001). Час утримання синусового ритму як у підгрупі контролю ритму (медикаментозного лікування чи проведення абляції), так і без нього також був найбільш тривалим у 1-групі (p<0,001). Мультиваріативний аналіз виявив, що як зниження маси тіла (p<0,001), так і коливання ваги (p<0,001) були незалежними предикторами наслідків. Так, при коливанні маси тіла більш ніж на 6% на рік аритмія рецидивувала в 2 рази частіше.

У пацієнтів 1-ї і 2-ї груп спостерігалось достовірне зниження відношення об'єму лівого передсердя до площі поверхні тіла (p<0,001), у 3-й групі аналогічний показник достовірно збільшився (p=0,02). Товщина міжшлуночкової перетинки достовірно зменшилася в 1-й і 2-й групах (p=0,001 і 0,03 відповідно) і достовірно не змінилася в 3-й групі.

<http://www.medscape.com/cardiology>, www.acc.org

Результати дослідження MATRIX

На конгресі ACC було презентовано 2 аналізи, які є частиною дослідження MATRIX. Їх метою була оцінка стратегій зменшення масивних кровотеч і смертності у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС).

У першому дослідженні було виявлено значне зниження ризику кровотеч і рівня смертності у пацієнтів з ГКС, яким проводилася коронарографія і ПКВ з трансрадіальним доступом порівняно з трансфеморальним.

У випробуванні взяли участь 8404 пацієнти із 78 медичних центрів Італії, Нідерландів, Іспанії та Швеції. Згідно з отриманими даними, у пацієнтів групи трансрадіального доступу спостерігалася менша кількість основних несприятливих кардіальних подій (MACE) – 8,8 vs 10,3% у разі використання трансфеморального доступу. Авторів відмічають, що його важливими перевагами також є менша кількість масивних кровотеч і випадків смерті від усіх причин; число повторних епізодів ГКС та інсультів зіставні.

Клінічні кінцеві точки: MATRIX			
Кінцеві точки	Трансрадіальний доступ, n=4197 (%)	Трансфеморальний доступ, n=4207 (%)	P
MACE	8,8	10,3	0,031*
Загальна кількість негативних клінічних подій	9,8	11,7	0,009
Смерть від усіх причин	1,6	2,2	0,045
ІМ	7,2	7,9	0,20
Інсульт	0,4	0,4	1,00
Кровотеча (тип 3 за шкалою BARC)	1,3	2,1	0,0098
Кровотеча (тип 5 за BARC)	0,2	0,3	0,82
Кровотеча (тип 3 або 5 за BARC)	1,6	2,3	0,013
*15% відносне зниження ризику MACE не досягло встановленого рівня значущості.			

У другому дослідженні було виявлено, що застосування бівалірудину у пацієнтів з ГКС, яким виконували ангіопластику, не пов'язане з достовірним зниженням ризику кардіальних подій чи комбінації кардіальних подій і кровотеч порівняно зі стандартними підходами. Однак при застосуванні бівалірудину було відмічено достовірне зниження кількості ускладнень і смертності, пов'язаних із кровотечами.

У дослідження було включено 7200 пацієнтів з ГКС, яким виконувалося ангіопластика. Пацієнти отримували або бівалірудин, або стандартну терапію – нефракціонований гепарин. Виявилось, що застосування бівалірудину асоційоване з достовірно нижчим рівнем смертності, вірогідно, завдяки зменшенню рівня ускладнень, пов'язаних із кровотечами біля місця доступу (1,7 vs 2,3% у хворих, які отримували стандартну терапію).

<http://www.medscape.com/cardiology>, www.acc.org

За матеріалами сайту www.webcardio.org

WebCardio.org

Електронний науково-практичний журнал про кардіологію

Застосування препарату Хартил АМ у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою патологією

Незважаючи на значне розширення можливостей сучасної медицини, питання ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) продовжують активно обговорювати в літературі. Найчастіше у практиці сімейного лікаря і кардіолога трапляються пацієнти, у яких, окрім АГ, є інші фактори ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, серед яких одне з перших місць посідає цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Відповідно до рекомендацій Європейської спілки з артеріальної гіпертензії/Європейської спілки кардіологів (ESH/ESC; 2013) у цієї категорії хворих антигіпертензивну терапію слід починати з використання одразу двох препаратів. Оптимальним є лікування із застосуванням лікарських засобів, які контролюють артеріальний тиск упродовж 24 год, запобігають розвитку та прогресуванню уражень органів-мішеней і збільшують тривалість життя пацієнтів. Перевагу надають використанню фіксованих комбінацій, які значно підвищують прихильність пацієнта до терапії. Однією з найбільш раціональних комбінацій є одночасне використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністів кальцієвих каналів. Препарат Хартил АМ, до складу якого входять інгібітор АПФ раміприл та антагоніст кальцію амлодипін, відповідає всім характеристикам оптимального вибору при веденні хворих на АГ з додатковими факторами ризику.

Обґрунтуванням застосування саме цієї комбінації лікарських засобів є результати численних клінічних досліджень, у яких було доведено високу антигіпертензивну ефективність кожної з її складових та продемонстровано зниження частоти розвитку серцево-судинних ускладнень та загальної смертності при застосуванні раміприлу та амлодипіну. Так, раміприл є одним з найбільш вивчених представників класу інгібіторів АПФ. Високу ефективність препарату підтверджує аналіз результатів 13 великих досліджень, у яких об'єднано дані понад 34 тис. пацієнтів. Ефективність раміприлу вивчалась у хворих на АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС) та інфарктом міокарда (AIRE, AIREX), ЦД (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), серцевою недостатністю (HYCAR, PLUR), хронічною нирковою недостатністю та протеїнурією (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE, REIN). Окрім того, раміприл продемонстрував зменшення такого показника, як загальна смертність (2 дослідження, понад 11 500 хворих), у тому числі у пацієнтів із поєднанням різних факторів ризику, які належать до групи високого та дуже високого ризику.

Найбільш важливими з позицій доказової медицини щодо застосування амлодипіну при АГ стали дослідження TOMHS, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA. Дослідження ALLHAT також підтвердило ефективність та безпечність амлодипіну порівняно з інгібітором АПФ лізиноприлом та діуретиком хлорталідоном. У той же час у дослідженні VALUE амлодипін за своїми антигіпертензивними властивостями перевершував блокатор рецепторів до ангіотензину II валсартан. У дослідженні ASCOT-BPLA порівнювалась ефективність двох тактик лікування АГ: терапії амлодипіном (до якого за необхідності додавали інгібітор АПФ периндоприл) та терапії атенололом (до якого у разі необхідності додавали діуретик бендрофлуметазид). При застосуванні амлодипіну вірогідно знизилася частота фатальних та нефатальних інсультів, серцево-судинних подій та процедур реваскуляризації, загальної смертності, нових випадків ЦД та ниркової недостатності.

Крім того, інгібітор АПФ раміприл та антагоніст кальцію амлодипін мають низку додаткових позитивних ефектів при АГ: сприяють регресу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), здійснюють антиатеросклеротичний та нефропротекторний ефекти та покращують

метаболічні показники. Так, у дослідженні RACE (193 пацієнта з АГ і ГЛШ) продемонстровано, що раміприл сприяє більш значному регресу ГЛШ порівняно з атенололом навіть при однаковій антигіпертензивній ефективності. За результатами 5-річного дослідження ONTARGET (n=90), застосування раміприлу в добовій дозі 10 мг призвело до вірогідного зменшення ($p<0,0001$) маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), що було оцінено за даними магнітно-резонансної томографії. Застосування раміприлу у дозі 2,5-5 мг на добу у хворих на АГ (n=25) протягом 6 міс сприяло зменшенню індексу ММЛШ на 11%, а товщини комплексу інтима-медіа – на 12%.

У дослідженні PREVENT оцінювали вплив амлодипіну на перебіг атеросклерозу коронарних і сонних артерій у хворих на ІХС порівняно з плацебо. Показано, що цей препарат достовірно зменшує товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій.

У дослідженні CAMELOT (1991 пацієнт з ІХС без супутньої АГ та ангіографічно підтверджених стенозів у коронарних артеріях) до сучасної терапії (перевага надавалась ацетилсаліциловій кислоті, β-адреноблокаторам і статинам) додавали або амлодипін (5-10 мг/добу), або еналаприл (10-20 мг/добу), або плацебо. Через 2 роки спостереження за результатами внутрішньосудинного ультразвукового дослідження виявлено прогресування атеросклерозу в групі плацебо, тенденцію до прогресування атеросклерозу в групі еналаприлу та відсутність прогресування атеросклерозу в групі амлодипіну.

Нефропротекторний ефект раміприлу було продемонстровано в дослідженні MICRO-HOPE (3,5 тис. хворих на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією). Так, застосування раміприлу у хворих на ЦД протягом 4,5 років дозволило на 24% знизити ризик розвитку протеїнуричної стадії діабетичної нефропатії незалежно від антигіпертензивної ефективності препарату. Крім того, прийом раміприлу на 25% зменшував ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту або смертності від серцево-судинних захворювань у цієї категорії хворих.

Таким чином, застосування комбінації раміприлу та амлодипіну має певні переваги у хворих на АГ. В Україні цю комбінацію гідно представляє препарат Хартил АМ. Зручність застосування цього лікарського засобу сприяє підвищенню прихильності до лікування, а синергізм дії його

складових зумовлює покращення прогнозу пацієнтів з АГ, особливо при поєднанні з ЦД 2 типу. Крім того, особливе місце відведене цій комбінації і при лікуванні хворих на АГ з такими супутніми захворюваннями, як бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М., 51 рік, учитель середньої школи. Звернулася зі скаргами на періодичні головні болі, появу яких пов'язує з підвищенням артеріального тиску до 160/100 мм рт. ст. Також вона відзначає зниження працездатності.

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну та глікозильованого гемоглобіну пацієнтки

Загальний холестерин	Холестерин ЛПНЩ	Холестерин ЛПВЩ	Тригліцериди	НbA _{1c}	ШКФ
5,1 ммоль/л	3,4 ммоль/л	1,1 ммоль/л	1,6 ммоль/л	6,6%	62

Примітки: ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Анамнез хвороби. Про підвищення артеріального тиску знає протягом 2 років, за рекомендацією сімейного лікаря приймає метопролол 25 мг 2 рази на добу, на тлі цієї терапії зберігаються епізоди підвищення артеріального тиску. Пацієнтка також періодично самотійно, у разі підвищення показників артеріального тиску до >160/100 мм рт. ст., приймає каптоприл у дозі 25 мг. Рік тому у хворої було діагностовано ЦД 2 типу. Для корекції рівня глікемії вона регулярно приймає метформін 500 мг 2 рази на добу. Після початку терапії метформіном виявлено цукор у крові, глікозильований гемоглобін не контролювала.

З пацієнткою детально обговорено її стан і діагноз, пояснені можливі причини розвитку захворювання й наслідки. Детально роз'яснено необхідність проведення тривалої терапії мінімум двома препаратами.

Терапія: пацієнтка отримала детальні рекомендації щодо дієти і поступового збільшення фізичної активності (щоденно ходьба в помірному темпі до 30 хв). Враховуючи те, що пацієнтка потребує проведення комбінованої терапії, їй рекомендовано прийом препарату Хартил АМ у дозі 10/5 мг на добу. Метопролол було відмінено у зв'язку з тим, що терапія цим препаратом не є

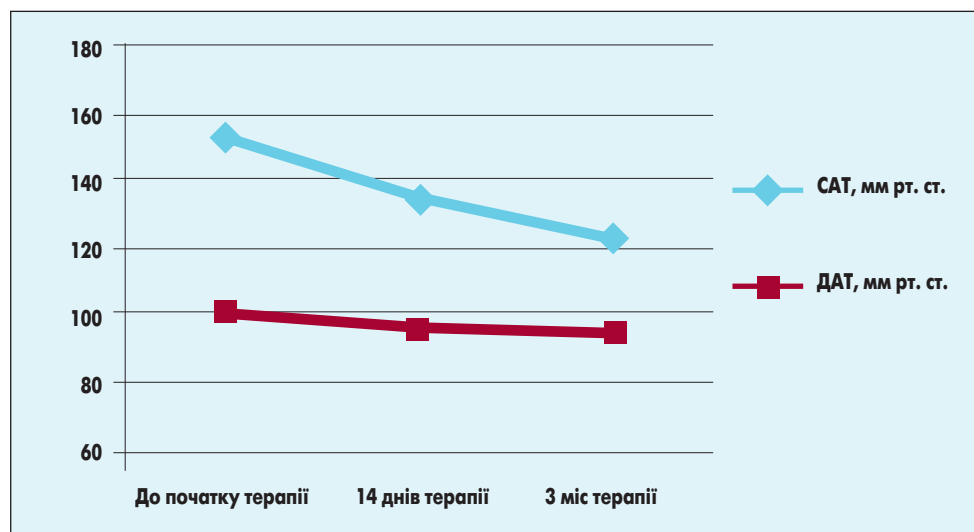


Рис. 1. Динаміка показників артеріального тиску до початку терапії, через 14 днів та через 3 міс

вибором для пацієнтки за відсутності доведеної ІХС. Динаміку значень артеріального тиску показано на рисунку 1.

Пацієнтці було запропоновано заповнити опитувальник для оцінки якості життя (за шкалою Ferrancea&Power) до початку терапії і через 3 міс спостереження.

Динаміка показників якості життя в ході терапії (до початку та через 3 міс): відзначається зростання індексу загальної якості життя пацієнтки переважно за рахунок підвищення індексу здоров'я і соціально-економічного індексу.

У цьому випадку результат терапії препаратом Хартил АМ був розцінений як хороший. Заповнення шкал оцінки якості життя не входить, безумовно, до стандартних протоколів ведення хворих на АГ, але аналіз результатів опитувальника дозволив пацієнтці перекоонатися в ефективності лікування, що підвищує її подальшу прихильність. Детальне обговорення з пацієнткою її стану та врахування її інтересів при призначенні терапії також сприяли позитивному настрою і високій прихильності до лікування в подальшому.

Клінічний випадок 2

Пацієнт Р., 48 років, звернувся у зв'язку зі скаргами на напади сухого кашлю у спокої, частіше в нічний час.

Анамнез хвороби. Тривалий час хворіє на бронхіальну астму, протягом останнього року напади кашлю не турбували. Погіршення стану пов'язує з початком прийому атенололу в дозі 100 мг на добу. Препарат був призначений близько 3 міс тому у зв'язку з підвищенням артеріального тиску до 170/100 мм рт. ст.

Приймати атенолол пацієнт почав 2 тиж тому. Прийом препарату привів до зниження артеріального тиску до 140/80 мм рт. ст.

Анамнез життя: Пацієнт тривало хворіє на бронхіальну астму, протягом останнього року був досягнутий задовільний контроль симптомів захворювання. Батько пацієнта хворів на АГ. Нинішнє звернення пов'язане з посиленням симптомів бронхіальної астми на тлі терапії АГ.

Дані об'єктивного обстеження. Після 5 хв відпочинку сидячи: показники артеріального тиску на правій руці – 140/95 мм рт. ст., на лівій руці – 140/95 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень 62 удари за 1 хв, пульс на променевій артерії 62 удари за 1 хв. Показники ліпідного обміну і глікозильованого гемоглобіну пацієнта наведені в таблиці 2.

Діагноз: «Гіпертонічна хвороба 2 стадії, II ступеня. Високий ризик. Серцева недостатність I функціонального класу. Бронхіальна астма. Дисліпедія».

З пацієнтом проведено бесіду щодо необхідності тривалого контролю артеріального тиску. Пояснено можливість розвитку побічних реакцій при прийомі будь-якого антигіпертензивного препарату.

Терапія: пацієнтові були дані рекомендації щодо модифікації способу життя. Враховуючи наявність у нього супутньої бронхіальної астми було відмінено атенолол і рекомендовано терапію препаратом Хартил АМ у дозі 5/5 мг на добу. Динаміку показників систолічного й діастолічного артеріального тиску представлено на рисунку 2.

Пацієнту було запропоновано заповнити опитувальник для оцінки якості

Загальний холестерин	Холестерин ЛПНЩ	Холестерин ЛПВЩ	Тригліцериди	HbA _{1c}
5,7 ммоль/л	3,0 ммоль/л	1,4 ммоль/л	1,4 ммоль/л	6,2%

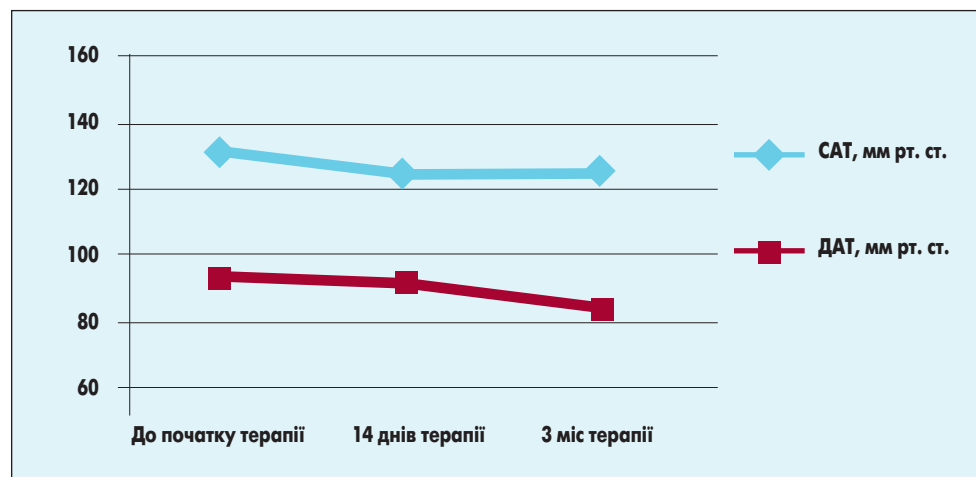


Рис. 2. Динаміка артеріального тиску у пацієнта Р. до початку терапії, через 14 днів і через 3 міс

життя (за шкалою Ferrancea і Power) до початку терапії та через 3 міс спостереження.

Динаміка показників якості життя в ході терапії (до початку і через 3 міс): відзначається зростання загальної якості життя пацієнта за рахунок підвищення індексу здоров'я.

У цьому клінічному випадку перехід на фіксовану комбінацію раміприлу й амлодипіну дозволив у першу чергу покращити загальну якість життя пацієнта, що відзначалося насамперед за рахунок підвищення індексу здоров'я, тоді як інші показники не змінювалися. Також ця терапія дозволила ефективно контролювати артеріальний тиск.

Таким чином, у лікуванні пацієнтів з АГ та особливо за наявності супутніх захворювань є обґрунтованим призначення фіксованих комбінацій лікарських засобів. Одним із таких препаратів є Хартил АМ – фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну (дозування 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг). Величезна доказова база, доведена ефективність та взаємодоповнюючий механізм дії робить Хартил АМ одним з оптимальних препаратів вибору у пацієнтів з АГ, особливо за наявності супутніх захворювань, таких як ЦД, ураження нирок, атеросклероз та дисліпедія.

Список літератури знаходиться в редакції. 3y



Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

БІЛЬШЕ, НІЖ ПРОСТЕ ПОЄДНАННЯ



- Антигіпертензивна ефективність меншими дозами
- Взаємодоповнюваність механізмів дії на серце та судини
- Менше побічних ефектів у порівнянні з монотерапією
- Значне зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту, загальної смертності

Показання: Лікування артеріальної гіпертензії. Протипоказання, пов'язані із застосуванням раміприлу та амлодипіну: ангіоневротичний набряк, виражений двобічний стеноз ниркових артерій, артеріальна гіпотензія, підвищена чутливість до діючої речовини, стеноз устя аорти, нестабільний гемодинамічний стан після гострого інфаркту міокарда. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник: EGIS Pharmaceuticals PLC., Угорщина. Категорія відпуску: за рецептом. РП. UA/13634/01/02; UA/13636/01/01; UA/13635/01/01 від 08.05.2014

Представництво «EGIS Нюрт.» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр,
І.В. Сороківська, Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів

Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням

Продовження. Початок у № 1.

Особливості проведення проб з ФН з відхиленнями на вихідній ЕКГ

Атріовентрикулярна блокада I ст. і II ст. першого типу не є протипоказанням до проведення навантажувальної проби. Якщо у пацієнта не виникає проблем із виконанням навантажень, пов'язаних із звичайною життєдіяльністю, то ризик появи ускладнень під час проведення навантажувальної проби у нього буде мінімальним. У пацієнтів молодого віку атріовентрикулярна блокада часто зумовлена не органічними змінами, а надмірним тонусом блукаючого нерва. Під час ФН активізується симпатична частина вегетативної нервової системи, вплив блукаючого нерва зменшується, унаслідок чого провідність по атріовентрикулярному вузлу покращується (рис. 1).

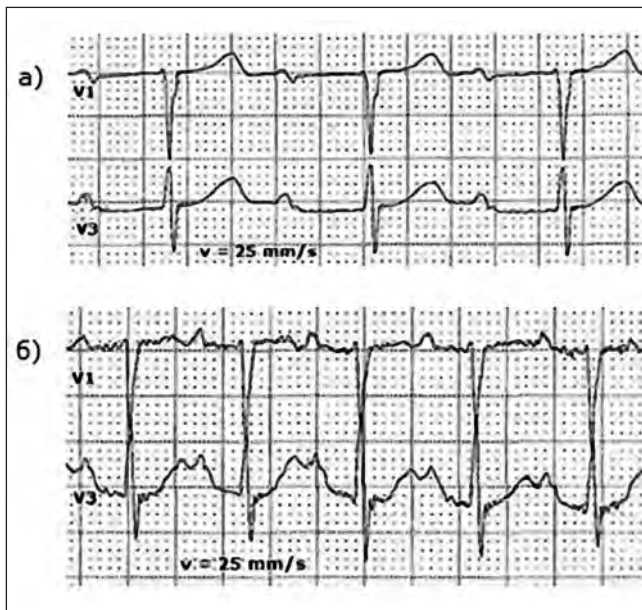


Рис. 1. а – ЕКГ у спокої, інтервал PQ – 400 мс, б – ЕКГ під час навантаження, інтервал PQ – 200 мс

З іншого боку, якщо при навантаженні спостерігається наростання тривалості інтервалу PQ або збільшення ступеня АВ-блокади, це свідчить про органічне

походження атріовентрикулярної блокади. Пробу з ФН у такому випадку негайно припиняють.

Діагностична значущість навантажувальних проб у пацієнтів із синдромами преекзитації, зокрема з WPW-синдромом, є невеликою. Дуже часто у таких пацієнтів отримують хибнопозитивний результат, тому в рекомендаціях АСС/АНА показання до проведення проб з ФН віднесено до класу III. Це можна проілюструвати динамікою ЕКГ у пацієнта із синдромом WPW, у якого у стані спокою перед навантаженням фіксують дельта-хвилю у відведенні V5, що відображає функціонування додаткового пучка проведення імпульсу на шлуночки (рис. 2а). При збільшенні навантаження підвищується частота серцевих скорочень (ЧСС), спостерігається функціонування додаткового пучка проведення і наростає горизонтальна депресія сегмента ST (рис. 2б і 2в). Однак порушення процесів реполяризації в цій ситуації є не відображенням ішемічних змін у міокарді, а дискордантним відносно дельта-хвилі зміщенням сегмента ST. Це підтверджується тим, що у разі збільшення навантаження додатковий пучок припиняє функціонувати і водночас зникають ішемічні зміни на ЕКГ (рис. 2г і 2д). І навпаки, якщо ЧСС зменшується до рівня, коли додатковий пучок знову починає проводити імпульси, на ЕКГ відразу реєструють дискордантне зміщення сегмента ST (рис. 2е). Таким чином, коректно оцінити ішемічні зміни в міокарді у пацієнтів із синдромом преекзитації неможливо, і проведення проб з ФН у таких хворих є недоцільним.

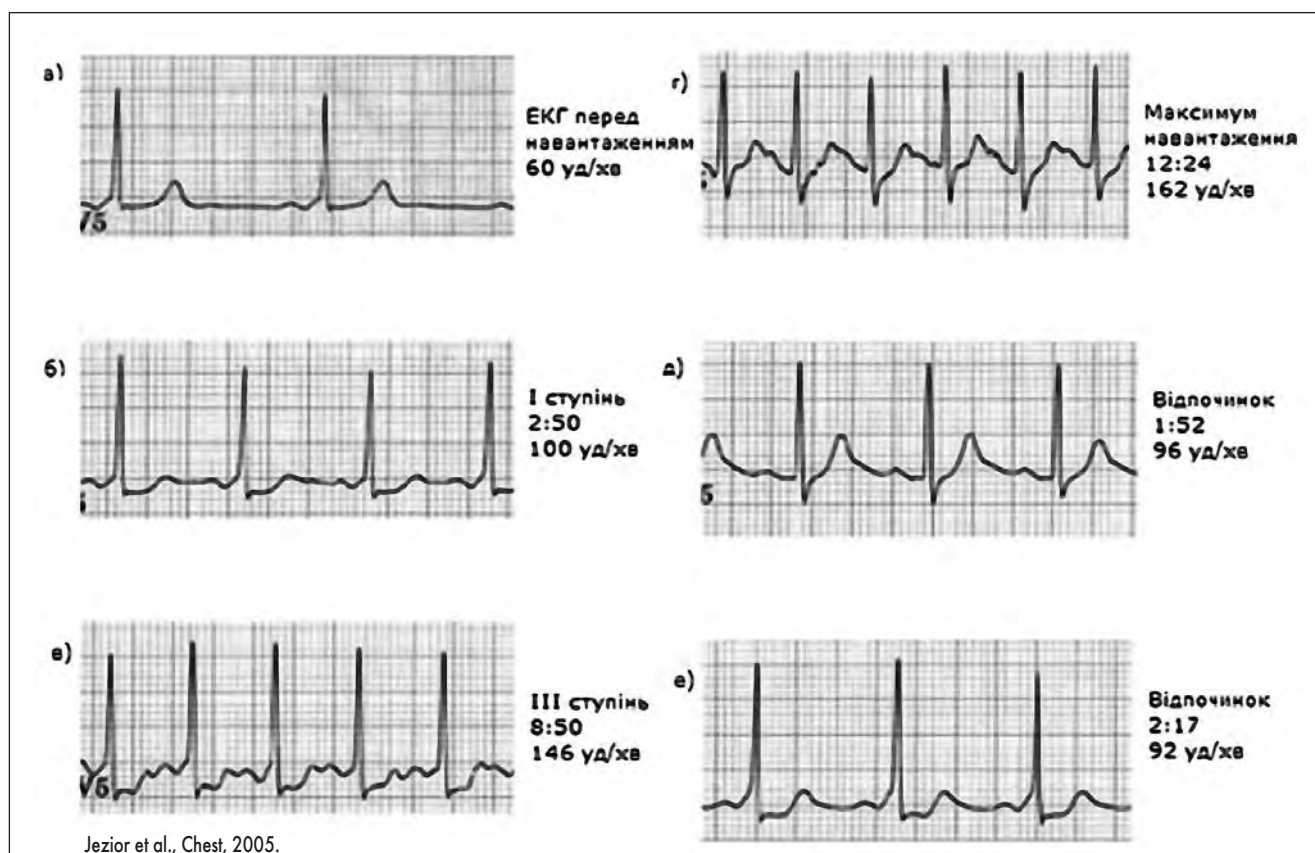
Графіка блокади правої ніжки пучка Гіса на ЕКГ зазвичай не заважає інтерпретації результатів навантажувальної проби. Проте слід мати на увазі, що у відведеннях V1-V3 при повній блокаді правої ніжки пучка Гіса є певні особливості графіки сегмента ST і зубця Т. При збільшенні ЧСС косонисхідна депресія сегмента ST і від'ємний зубець Т у згаданих відведеннях наростають та в деяких випадках можуть поширюватися навіть на відведення V4. Тому при інтерпретації проб з ФН у пацієнтів з повною чи неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса зміни сегмента ST і зубця Т у відведеннях V1-V3, а іноді і V4, не беруться до уваги. Інші відведення у таких пацієнтів інтерпретуються, як на звичайній ЕКГ (рис. 3).



М.С. Сороківський

Показання до проведення проб у хворих з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса у сучасних рекомендаціях віднесені до III класу. Тобто проведення навантажувальних проб у таких пацієнтів не має жодної діагностичної користі і навіть може бути шкідливим. Зміни сегмента ST при повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса спостерігаються практично у всіх відведеннях. Під час навантаження порушення реполяризації збільшуються внаслідок наростання ЧСС. Виявити і правильно інтерпретувати ішемічні зміни у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса неможливо. Більше того, якщо при навантаженні в міокарді наростає ішемія, то зафіксувати або запідозрити ішемічні зміни на ЕКГ можна лише у разі вираженої трансмуральної ішемії. У пацієнта на той час, як правило, з'являється виражений ангінозний біль, можуть виникнути небезпечні для життя порушення ритму. Таким чином, під час проведення навантажувальної проби у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса можна отримати дані лише про толерантність до ФН. З огляду на неможливість оцінки ішемічних змін і ризик розвитку ускладнень проведення проби з ФН є недоцільним і небезпечним (рис. 4).

Виникнення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса вже під час навантажувальної проби є підставою для її припинення, оскільки оцінити ступінь ішемії на ЕКГ стає неможливим. У разі продовження проби з навантаженням втрачається її інформативність,



Jezior et al., Chest, 2005.

Рис. 2. ЕКГ пацієнта із синдромом WPW під час навантажувальної проби (пояснення в тексті)

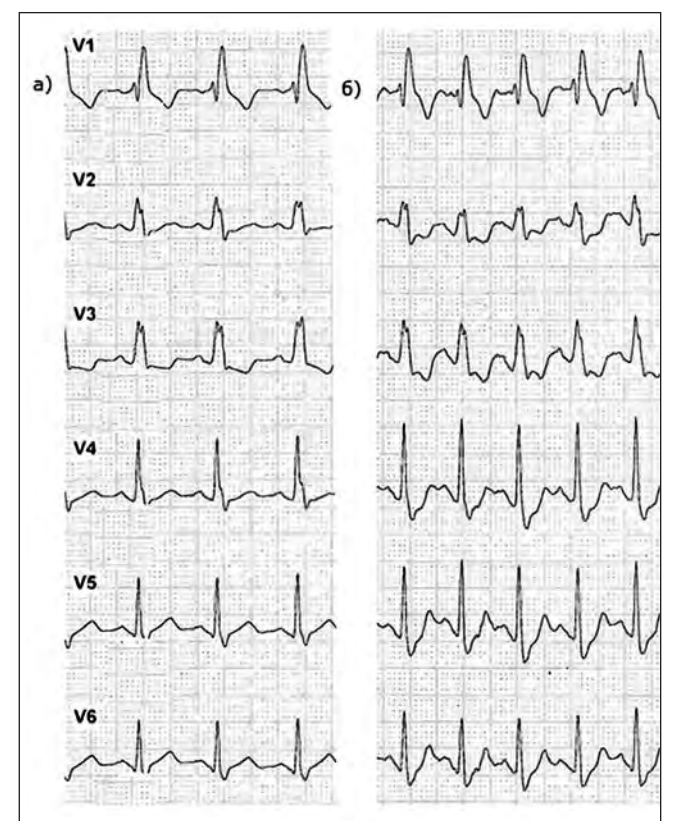


Рис. 3. Навантажувальна проба у пацієнта з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса: а – ЕКГ у спокої, б – ЕКГ під час навантаження

крім того, виникає загроза розвитку вираженої ішемії міокарда та аритмічних ускладнень (рис. 5).

При синдромі ранньої реполяризації проведення проби з ФН зазвичай не викликає особливих труднощів.

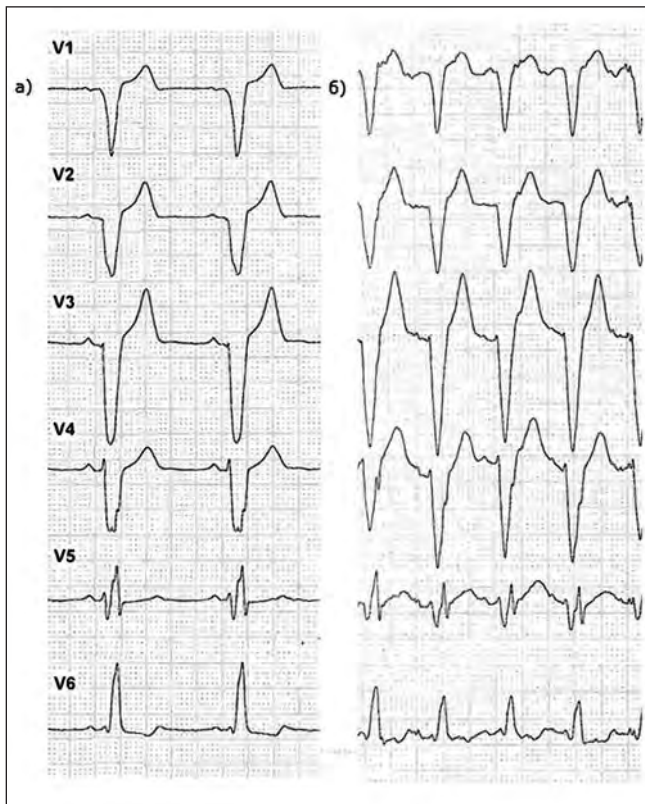


Рис. 4. Навантажувальна проба у пацієнта з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса: а – ЕКГ у спокої, б – ЕКГ під час навантаження

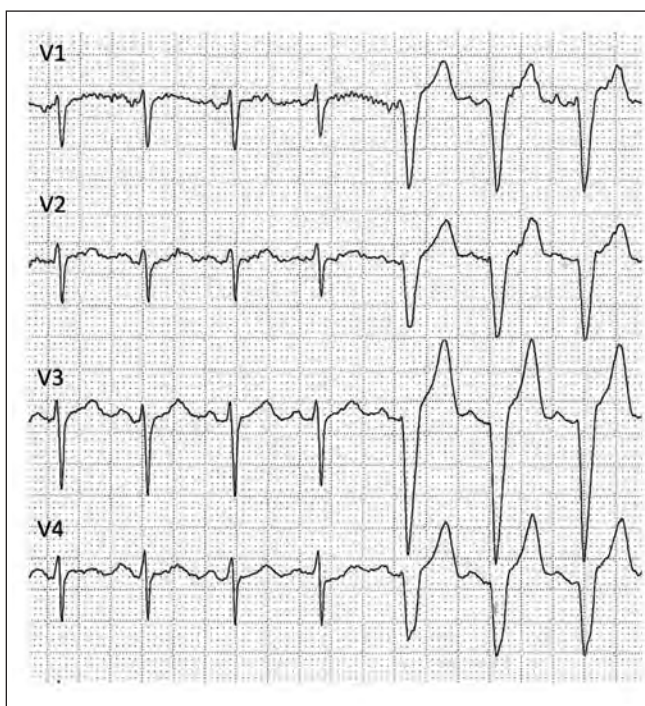


Рис. 5. Виникнення блокади лівої ніжки пучка Гіса під час навантажувальної проби

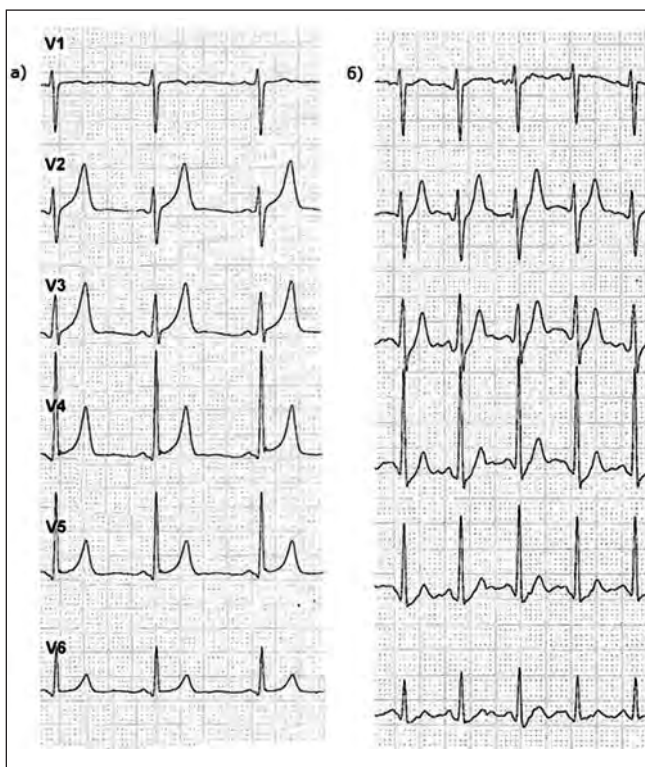


Рис. 6. Навантажувальна проба у пацієнта із синдромом ранньої реполяризації: а – ЕКГ у спокої, б – ЕКГ під час навантаження

Слід мати на увазі, що елевацию сегмента ST частіше фіксують у вертикальній позиції пацієнта, ніж при стандартній ЕКГ, яка знімається в положенні лежачи. Здебільшого при збільшенні ЧСС до 100-110 уд/хв сегмент ST знижується до ізолінії і надалі має графіку, як при нормальній ЕКГ (рис. 6). Під час інтерпретації даних слід мати на увазі, що при синдромі ранньої реполяризації некоректно відраховувати відхилення сегмента ST від вихідного положення. Тобто сегмент ST може опуститися на 1,5-2,0 мм нижче вихідного рівня і знаходитися на ізолінії. Отже, про ішемічні зміни на ЕКГ при синдромі ранньої реполяризації можна говорити лише в тому випадку, коли сегмент ST опускається на $\geq 1,0$ мм нижче ізолінії.

Реєстрація на ЕКГ від'ємного зубця Т у пацієнта (а частіше – пацієнтки) без ішемічного анамнезу і з наявністю нетипових для стенокардії скарг дуже часто зумовлює необхідність направлення на проведення проби з ФН. Найчастіше під час проведення навантажувальної проби і при наростанні ЧСС графіка ЕКГ нормалізується: зубець Т стає спочатку ізоелектричним, а на висоті навантаження і, особливо, в перші хвилини відпочинку, – позитивним. Таким чином, за допомогою навантажувальної проби можна підтвердити припущення, що зміни на ЕКГ мають неішемічний характер (рис. 7).

Ще одним показанням до проведення навантажувальної проби, яке в рекомендаціях віднесено до класу III, є депресія сегмента ST на вихідній ЕКГ. Найчастішою причиною депресії ST на вихідній ЕКГ є гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). При збільшенні навантаження депресія ST наростає, особливо у відведеннях, де вона фіксувалася у спокої. Порушення процесів реполяризації у цій ситуації переважно не відображають наростання ішемії в міокарді, швидше, це звичайна реакція ЕКГ на зростання ЧСС. Подібні зміни при ФН відбуваються у разі блокади лівої ніжки пучка Гіса.

Проведення проби з ФН у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) має низку особливостей. Насамперед, наростання ЧСС при ФП не є лінійним. При ФН у пацієнтів із синусовим ритмом ЧСС наростає поступово і залежить від зростання автоматизму синусового вузла, що активується симпатoadреналовою системою. У хворих з ФП наростання і зменшення ЧСС відбувається хаотично і залежить від провідності АВ-вузла в кожен окремий момент. Пацієнти з ФП досягають субмаксимальної і максимальної ЧСС значно швидше, ніж пацієнти із синусовим ритмом. Досить частими є випадки, коли на максимумі навантаження пацієнт досягає 115% або навіть 130% від розрахованої максимальної ЧСС для свого віку (рис. 8). Здійснити коректну оцінку ішемічних змін на ЕКГ в цій ситуації досить складно, оскільки депресія ST (переважно косовисхідна) може виникнути при надто високій ЧСС у пацієнтів без ураження коронарних артерій. Таким чином, проба з ФН у пацієнтів з ФП може бути корисною для визначення загальної толерантності до ФН. При досягненні розрахованих субмаксимальних чи максимальних значень ЧСС і за відсутності видимих ішемічних змін на ЕКГ можна робити висновок про задовільний стан коронарного кровообігу. У пацієнтів з ФП пробу з ФН доцільно проводити перед призначенням антиаритмічних препаратів ІС класу. Це дозволить значною мірою виключити суттєве ураження коронарних артерій і запобігти можливому виникненню шлуночкових порушень ритму у пацієнта. У разі розвитку пароксизму фібриляції чи тріпотіння передсердь під час навантажувальної проби потрібно негайно припинити навантаження, надати пацієнту сидячого чи лежачого положення. У більшості випадків

синусовий ритм відновлюється самостійно при зниженні ЧСС.

Шлуночкова чи надшлуночкова екстрасистолія не є протипоказанням для проведення навантажувальних проб. Більше того, у значній кількості пацієнтів із зростанням навантаження екстрасистолія стає менш вираженою і дуже часто на максимумі навантаження зникає. Після певного періоду відпочинку екстрасистолія, як правило, відновлюється. Таким чином, можна припустити, що у виникненні цих порушень ритму важливу роль відіграє стан вегетативної нервової системи, зокрема підвищений тонус блукаючого нерва. При збільшенні навантаження активація симпатoadреналової системи нейтралізує вагусні впливи, і екстрасистолія помітно зменшується. За результатом навантажувальної проби можна зробити висновок про доброякісний характер цієї аритмії. І навпаки, якщо екстрасистолія наростає при збільшенні навантаження на фоні порушень процесів реполяризації і супроводжується неприємними суб'єктивними відчуттями, слід припустити, що такі порушення ритму є додатковою ознакою ураження коронарних артерій. Варто додати, що тривала шлуночкова бігемінія або виникнення спарених чи потроєних шлуночкових екстрасистол є показанням до припинення навантажувальної проби.

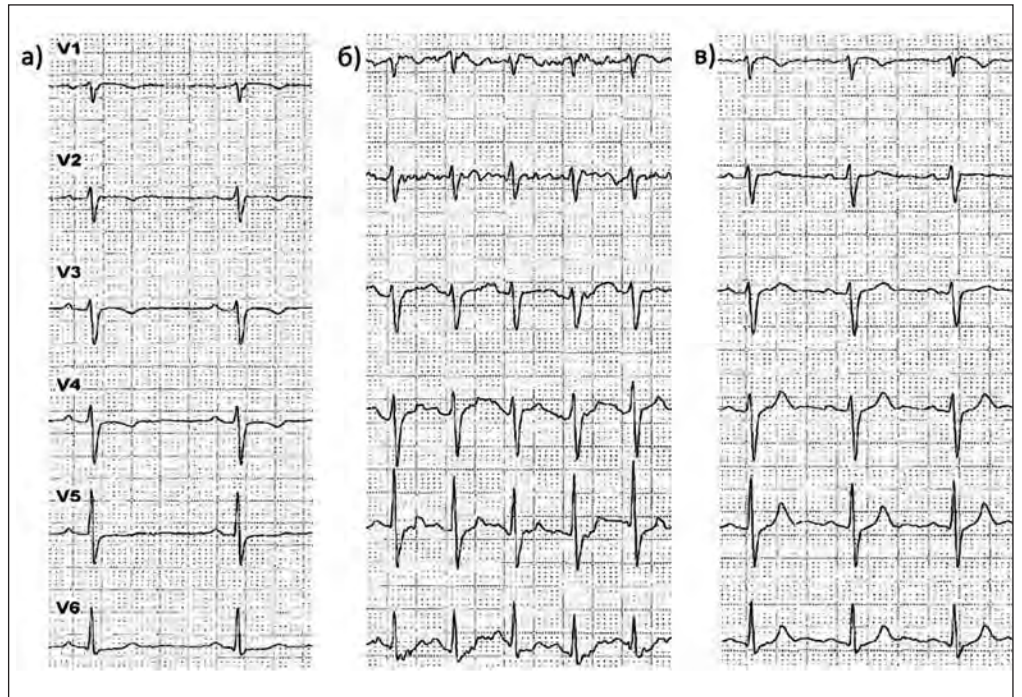


Рис. 7. Навантажувальна проба у пацієнтки з від'ємним зубцем Т на вихідній ЕКГ: а – ЕКГ в спокої, б – ЕКГ на максимумі навантаження, в – ЕКГ в перші хвилини відпочинку

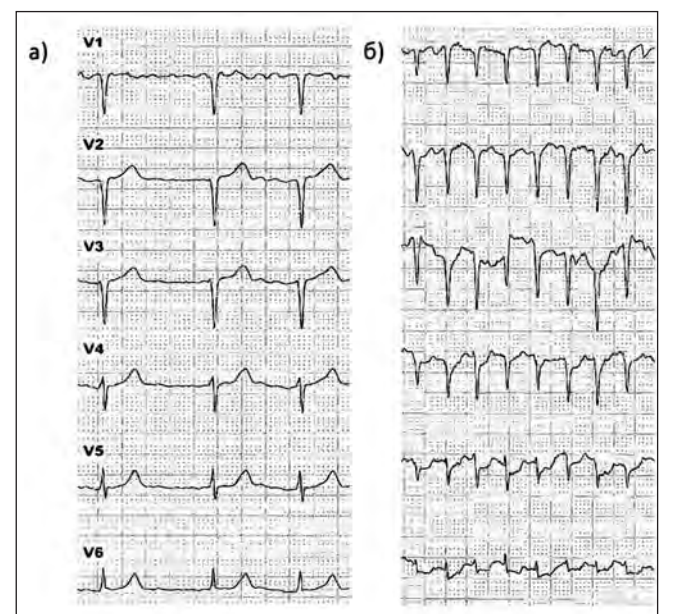


Рис. 8. Навантажувальна проба у пацієнта з ФП: а – ЕКГ перед початком навантаження, б – ЕКГ на максимумі навантаження, ЧСС близько 200 уд/хв, депресія ST у відведеннях V4-V6

Нерідко порушення ритму, такі як часта шлуночкова екстрасистолія чи пароксизм фібриляції або тріпотіння передсердь, що повторно виникають при ФН у побуті, сприймаються пацієнтом як неприємні відчуття за грудиною і можуть бути помилково трактовані як дискомфорт чи біль ангінозного характеру. При подібних відчуттях у пацієнта проба з ФН є корисною для диференціації порушень ритму

Продовження на стор. 58.

М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр, І.В. Сороківська, Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів

Можливості і обмеження проб з фізичним навантаженням

Продовження. Початок на стор. 56.

чи стенокардії, яка переважно супроводжується ішемічними змінами на ЕКГ.

Проведення навантажувальної проби у жінок

Найчастіше показаннями до проведення навантажувальної проби у жінок є скарги на нетиповий біль у грудній клітці, поєднаний із неспецифічними змінами сегмента ST і зубця Т у відведеннях II, III, aV-FI/або V2-V5. Незважаючи на величезний досвід проведення навантажувальних проб у жінок, їх інформативність є одним із важливих і до кінця не вирішених питань. З одного боку, чутливість проб з ФН у жінок є високою: приблизно 85% пацієнток з ішемічною хворобою при навантаженні демонструють діагностично значущі порушення процесів реполяризації на ЕКГ. З іншого, специфічність навантажувальної проби у жінок є низькою. Практично у половини пацієнток без суттєвого ураження коронарних судин можуть бути зареєстровані порушення процесів реполяризації на ЕКГ при ФН. Найбільш характерними особливостями таких пацієнток є:

- вік 45-55 років;
- стан пре- або постменопаузи;
- надлишкова вага;
- незначно виражені порушення реполяризації на вихідній ЕКГ;
- наявність пролапсу мітрального клапана.

При навантажувальних пробах у жінок часто виявляють знижену загальну толерантність до ФН, яка пояснюється малорухливим способом життя. У такої категорії пацієнток слід віддати перевагу проведенню проби з ФН на тредмлі. Вагомою перешкодою при використанні велоергометра може стати необхідність ритмічного педалювання, унаслідок чого багато пацієнток відчують певний дискомфорт, особливо у разі відсутності досвіду їзди на велосипеді.

З урахуванням рекомендацій АСС/АНА варто акцентувати увагу на таких особливостях навантажувальних тестів у жінок:

- досить високою є частота хибнопозитивних результатів;
- діагностично значущою є депресія ST ≥ 2 мм;
- негативні результати мають високу прогностичну цінність.

При сумнівних результатах навантажувальної проби або у разі високої ймовірності того, що отримані результати проби є хибнопозитивними, слід призначити додаткове обстеження коронарних артерій з використанням візуалізаційних методів, зокрема стрес-ЕхоКГ, комп'ютерної томографії коронарних артерій з контрастуванням, перфузійної сцинтиграфії міокарда.

Проба з ФН у людей літнього віку

Навантажувальні проби можна проводити у людей віком понад 75 років, тобто похилий вік пацієнта не є протипоказанням до застосування цього методу. Перед проведенням проби необхідно чітко усвідомлювати її мету і прогнозувати подальшу тактику лікування пацієнта при позитивних результатах проби. У разі проведення проби лише з метою оцінки толерантності до ФН відміна базової терапії, особливо якщо пацієнт отримує її протягом тривалого часу, буде недоцільною. Насамперед слід переконатися в тому, що пацієнт має достатній рівень рухової активності у повсякденному житті, тобто може без особливих проблем пройти хоча б 100 метрів по рівній поверхні або піднятися сходами на другий поверх. Також необхідно впевнитися у відсутності серйозних захворювань опорно-рухового апарату й судин нижніх кінцівок. Оцінка даних ЕхоКГ та стандартної ЕКГ у спокої допоможе уникнути проведення проби у пацієнтів з вираженим аортальним чи мітральним стенозом, постінфарктною аневризмою, зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ. У пацієнтів літнього віку з ФВ ЛШ $< 45\%$ краще віддати перевагу іншим неінвазивним методам обстеження, зокрема холтеровському моніторингу ЕКГ, за можливості, у 12 відведеннях. Крім цього,

добове моніторування ЕКГ буде корисним для виявлення порушень ритму, які можуть виникати у пацієнта як при ФН, так і в спокої.

Під час проведення проби у літніх людей слід уважно ставитися до скарг, які висловлює пацієнт: наростаюча втома, слабкість і особливо запаморочення мають бути розцінені як критерії необхідності припинення навантаження. Чутливість навантажувальних проб у літніх людей є високою і досягає 80-85%, оскільки ІХС є поширеною патологією у цьому віці, а специфічність методу становить 70%. Слід мати на увазі, що для пацієнтів старшого віку німа ішемія міокарда є доволі частою знахідкою під час проби з ФН.

Навантажувальні проби після реваскуляризації міокарда

Проби з ФН є важливим діагностичним методом обстеження пацієнтів після процедур реваскуляризації міокарда. Терміни проведення проб з ФН суттєво відрізнятимуться після процедур стентування та аортокоронарного шунтування (АКШ). Найчастішим приводом для проведення навантажувальної проби після стентування є диференційна діагностика за грудного болю, що може мати неішемічне походження і продовжує турбувати пацієнта після успішно проведеного черезшкірного коронарного втручання. Як правило, пробу з ФН пацієнтам, яким стентування було виконано в плановому порядку, можна проводити на 3-6-ту добу після процедури. Після АКШ призначення проби з ФН можливе після певного реабілітаційного періоду і, за наявності клінічних показань, така проба може бути проведена приблизно через три тижні після виконання операції. Досить часто неприємні відчуття за грудиною в таких пацієнтів зумовлені болем у ділянці післяопераційного рубця.

У пізніші терміни в якості динамічного спостереження за пацієнтом доцільним буде проведення навантажувальної проби через 6 і 12 міс після реваскуляризації. Це дозволить у неінвазивний спосіб оцінити функціональний стан стентів чи шунтів через певний віддалений період після проведення операції. У подальшому за відсутності симптомів стенокардії таким пацієнтам рекомендовано проводити пробу з ФН один раз на рік.

Ускладнення навантажувальних проб

При ретельному дотриманні всіх правил проб з ФН з урахуванням відносних і абсолютних протипоказань до їх проведення ускладнення розвиваються доволі рідко.

Насамперед виникнення типового ангінозного болю, який проходить самостійно або після застосування короткодійних нітратів протягом 5 хв, без тривалих і виражених змін процесів реполяризації на ЕКГ, не вважається ускладненням проби з ФН. Також не є ускладненнями підвищення рівня артеріального тиску в межах 250/115 мм рт. ст. і порушення серцевого ритму та провідності, які є короточасними і не мають суттєвого впливу на системну гемодинаміку.

Ускладнення навантажувальних проб поділяють на ранні (виникли безпосередньо під час навантаження або відразу після нього) і пізні (виникають у період від 1 до 24 год після проведення навантаження).

Згідно з даними спостережень Б.А. Аксельрод і співавт. за 7 тис. пацієнтів, яким проводилася навантажувальна проба, частота ускладнень була такою:

- тяжкий напад стенокардії, що тривав більше 5 хв, — 28 пацієнтів (0,4%);
- тяжкі порушення ритму і провідності — 21 (0,3%);
- гострий психоз та інші порушення психіки — 14 (0,2%);
- інфаркт міокарда — 4 (0,06%);
- синкопальний стан — 4 (0,06%);
- транзиторна ішемічна атака — 2 (0,03%);
- розшарування аневризми аорти — 1 (0,01%).

На жаль, суттєвим недоліком проб з ФН є недостатньо висока загальна точність методу. Тобто у певних категорій пацієнтів частка хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів може сягати і навіть перевищувати

25-30%. Однак існують підходи, які дозволяють за допомогою нескладних математичних розрахунків суттєво підвищити інформативність навантажувальних проб.

На особливу увагу заслуговує спосіб розрахунку індексу ST/HR. Для його визначення враховуються вихідна ЧСС і ЧСС на висоті навантаження, рівень ST перед навантаженням і максимальне відхилення ST від вихідного рівня.

Індекс розраховується за формулою:

$$ST/HR = \frac{\downarrow ST_{\max} - ST_{\text{start}} (\text{мкВ})}{ЧСС_{\max} - ЧСС_{\text{start}} (\text{уд/хв})},$$

де $\downarrow ST_{\max}$ — максимальна депресія ST відносно вихідного рівня;

ST_{start} — рівень ST перед початком навантаження;

$ЧСС_{\max}$ — максимальна ЧСС під час проведення проби;

$ЧСС_{\text{start}}$ — ЧСС перед початком навантаження.

Для розрахунків беруть відведення, у якому на висоті ФН зафіксовано найбільшу депресію сегмента ST. Від вихідного рівня, який не обов'язково знаходиться на ізолінії, а може бути незначно зміщений, вираховують максимальне відхилення сегмента ST при навантаженні. Величину виражають у мікровольтах, наприклад депресія ST на 2 мм відповідатиме відхиленню 200 мкВ (при стандартному записі ЕКГ використовується підсилення 10 мм = 1 мВ = 1000 мкВ). Далі вираховують різницю ЧСС: від значення максимальної ЧСС при навантаженні віднімають вихідну ЧСС на початку навантаження. Отримують значення і виражають його в уд/хв. Показник ST/HR вираховується шляхом ділення величини відхилення ST в мкВ на різницю ЧСС в уд/хв. Емпірично, на підставі великої кількості попередніх розрахунків, було виведено граничний коефіцієнт, який становить 1,6 мкВ/уд/хв. Чим більше коефіцієнт, вирахований після навантажувальної проби, перевищує значення 1,6, тим більшим у пацієнта буде ураження коронарних артерій. І навпаки, показник ST/HR $< 1,6$ мкВ/уд/хв означає або незначне ураження коронарних артерій, або його відсутність. У молодих і здорових людей цей коефіцієнт може наближатися до 1.

Наприклад, у пацієнта з вихідною ЧСС 60 уд/хв на висоті навантаження досягнуто ЧСС 140 уд/хв і зафіксовано депресію ST на 1,2 мм від вихідного рівня, тобто на 120 мкВ. $ST/HR = 120 / (140 - 60) = 1,5$ мкВ/уд/хв. Навіть за наявності ІХС ураження коронарних артерій у цього пацієнта не буде вираженим і, швидше за все, не вимагатиме проведення реваскуляризації.

В іншого пацієнта вихідна ЧСС становить 75 уд/хв, на максимумі навантаження ЧСС підвищилася лише до 120 уд/хв, а максимальна депресія ST становила всього 0,9 мм. Виравовуючи показник ST/HR, отримаємо $90 / (120 - 75) = 2,0$ мкВ/уд/хв. Таким чином, навіть якщо депресія ST при навантажувальній пробі не досягла загальноприйнятого діагностичного рівня 1,0 мм, ураження коронарних артерій у цього пацієнта буде суттєвим. У такому випадку слід неодмінно проводити коронароангіографію, і ймовірність виявлення значних стенозів коронарних артерій буде доволі високою.

Отже, незважаючи на стрімкий розвиток інвазивних та неінвазивних візуалізаційних методів, проби з ФН залишаються важливим діагностичним інструментом у кардіології. Достатня інформативність і простота у виконанні є переконливими аргументами на користь застосування навантажувальних проб у пацієнтів із симптомами чи вже встановленим діагнозом ІХС. За умови врахування особливостей кожного пацієнта і дотримання відповідних протоколів проби з ФН є безпечним та інформативним неінвазивним методом обстеження. При правильній інтерпретації результати навантажувальних проб надають важливу інформацію щодо оцінки ризику і подальшої тактики ведення пацієнта з ІХС.



Тактические алгоритмы Ассоциации неотложной кардиологической помощи под редакцией Н. Bueno и Р. Vranckx

Острые нарушения сердечного ритма и проводимости

КЛЮЧЕВЫЕ ЖАЛОБЫ

I. Острая боль в грудной клетке
M. Lettino, F. Schiele

Продолжение. Начало в № 5, 6, 2014 г.

Факторы, которые следует учитывать при первичном обследовании пациента с острой болью в грудной клетке

Анализируемый фактор	Прогноз	
	хуже	лучше
Непосредственная угроза для жизни	Вероятно, есть: • Остановка дыхания и кровообращения, синкопе/потеря сознания, неврологический дефицит • Одышка • Тошнота/рвота • Сердечные аритмии/тахикардия	Вероятно, нет: • Сохраненное сознание • Нормальное дыхание • Нормальный сердечный ритм
Фоновый сердечно-сосудистый риск	Высокий: • Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии)/длительная терапия в связи с сердечно-сосудистой патологией • Возраст >40 лет • Модифицируемые факторы риска (табакокурение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет)	Низкий: • Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе/отсутствие длительной терапии в связи с сердечно-сосудистой патологией • Возраст <40 лет • Отсутствие сердечно-сосудистых факторов риска
Особенности боли в грудной клетке	Медиальная/латеральная локализация в грудной клетке • Высокая интенсивность • Ассоциация с одышкой	Возникновение при смене положения тела/его движениях, пальпации грудной клетки • Вариабельная интенсивность, короткая длительность (<1 мин) • Высокая лихорадка
Особенности боли в грудной клетке ишемического генеза	Ретрокардиальная локализация • Сжимающий характер • Иррадиация в нижнюю челюсть/шею/руку/спину • Спонтанное возникновение • Длительность >20 мин • Ассоциация с одышкой, потливостью, головокружением, тошнотой	Латеральная/абдоминальная иррадиация • Отсутствие вегетативных стигм

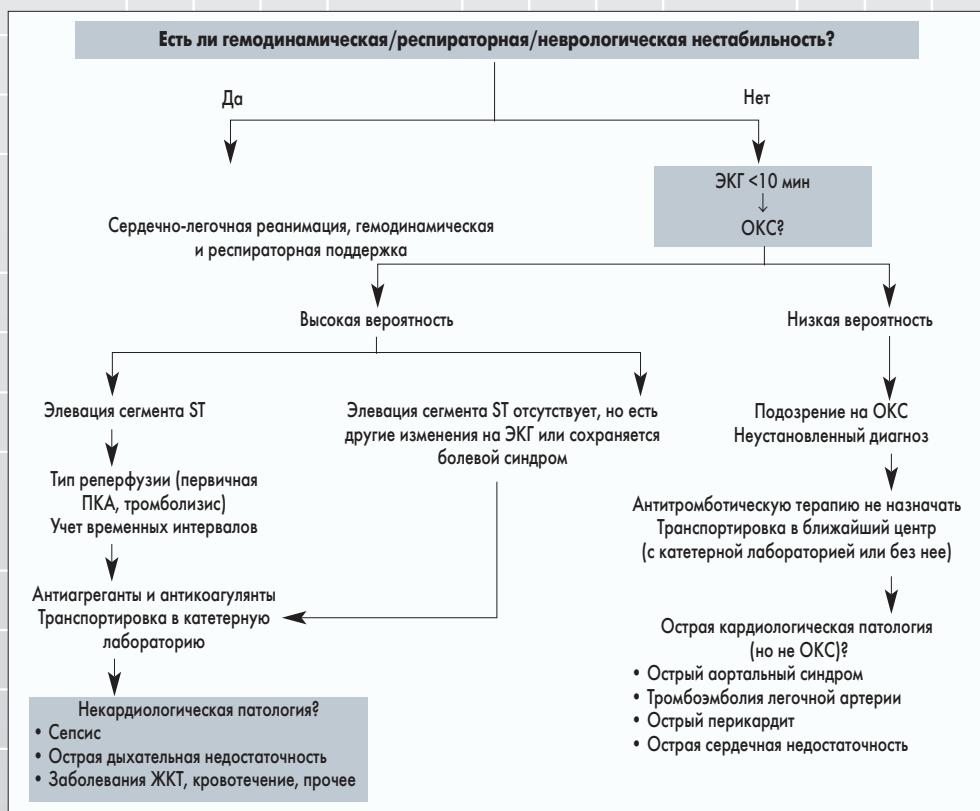
Факторы, которые следует учитывать при первичном врачебном обследовании пациента с острой болью в грудной клетке

Анализируемый фактор	Прогноз	
	хуже	лучше
Гемодинамическая/респираторная/неврологическая нестабильность	Вероятно, есть: • Остановка дыхания и кровообращения, артериальная гипотензия, тахикардия, шок • Одышка, гипоксемия, крепитация в легких (класс по Killip >2) • ЭКГ – элевация сегмента ST	Вероятно, нет: • Сохраненное сознание, нормальная моторная активность • Нормальные сердечный ритм и уровень артериального давления • Нормальное дыхание и SpO ₂ , наличие пальпируемого пульса
Вероятность ОКС	Высокая: • Благоприятный профиль сердечно-сосудистого риска • Жалобы, характерные для ишемии миокарда • Типичные изменения ЭКГ • Повышенный уровень сердечных тропонинов	Низкая: • Благоприятный профиль сердечно-сосудистого риска • Атипичные жалобы • Нормальная ЭКГ • Нормальный уровень сердечных тропонинов (учитывают, если длительность боли составляет >6 ч)
Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI) ОКС без элевации сегмента ST Неустановленный диагноз	• ЭКГ-критерии STEMI • Депрессия сегмента ST или нормальная ЭКГ • Нормальная ЭКГ → повторная регистрация ЭКГ в 12 отведениях	• Прочие изменения сегмента ST, не связанные с возникновением STEMI
Тип реперфузии	• Первичная перкутанная коронарная ангиопластика (ПКА) или тромболизис? Первичная ПКА показана, если задержка составляет <120 (желательно <90) мин или <60 мин, если болевой синдром длится <120 мин. Следует учитывать возраст больного, а также локализацию инфаркта (на передней стенке левого желудочка)	• Реперфузия не показана, если задержка составляет >12 ч, отсутствует симптоматика, нет подъема сегмента ST
Оценка временного интервала	• Длительность болевого синдрома, время обращения в службу скорой помощи/регистрации ЭКГ, период «дверь – раздувание баллона или введения иглы (т.е. лизирующего средства)»	

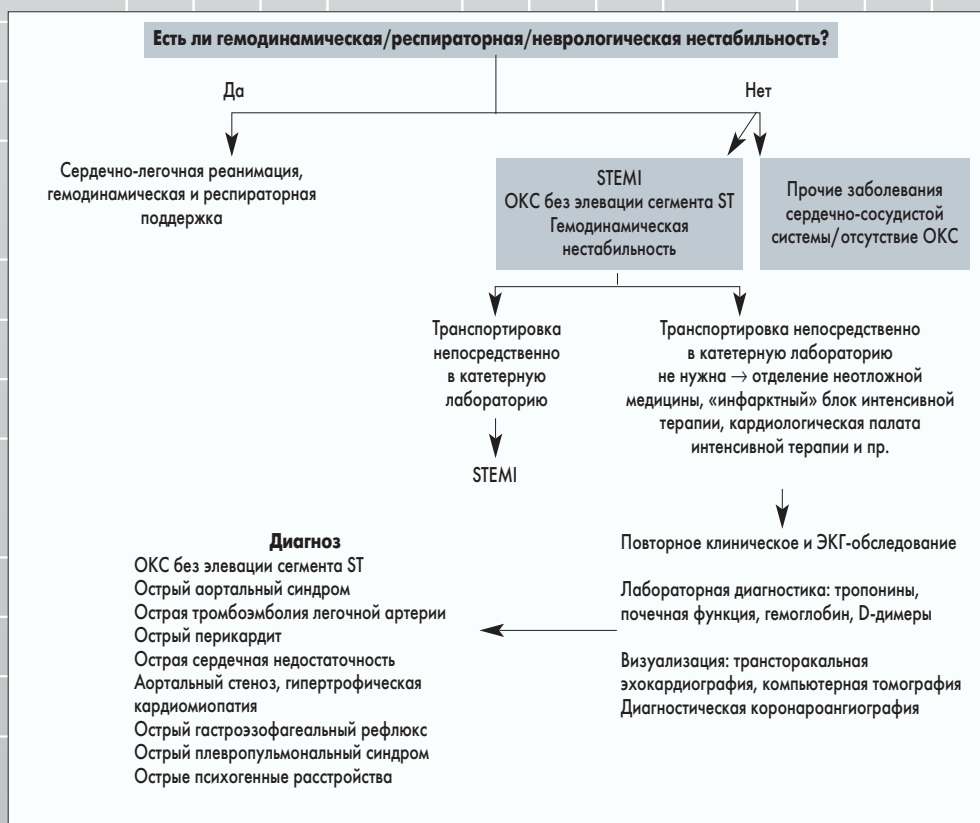
Тактика оказания первичной догоспитальной помощи пациенту с острой болью в грудной клетке



Тактика оказания первичной врачебной помощи пациенту с острой болью в грудной клетке (на догоспитальном этапе)



Тактика ведения пациентов с острой болью в грудной клетке (блок интенсивной терапии)



Тактика ведения пациентов с острой болью в грудной клетке (блок интенсивной терапии)

Ингибиторы протонной помпы в схеме лечения пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: кому назначить и с какой целью?

Коморбидность – одна из важнейших проблем современной кардиологии, и в последнее время все чаще появляются указания на связь кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ, язвенной болезни, диспепсии) с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ).

Высокий сердечно-сосудистый риск и кислотозависимые заболевания: существует ли связь?

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о наличии связи между развитием кардиоваскулярных заболеваний и кислотозависимой патологией. Например, установлено, что одна из причин язвообразования в гастродуоденальной зоне – нарушение микроциркуляции, на которое оказывает значительное влияние сократительная способность миокарда (А.А. Самсонов и соавт., 1992). У больных АГ образование язв на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлено снижением локального кровообращения, хронической ишемией органов пищеварения и связанными с ней трофическими нарушениями (Ю.В. Васильев, 2002; В.Т. Ивашкин и соавт., 2005). Язвенные поражения слизистой оболочки желудка обнаруживаются приблизительно у 30% пациентов с АГ (М.Г. Самсонова, 2000). Кроме АГ, возникновение гипоксических язв могут вызвать выраженный атеросклероз, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда. По данным литературы, острые изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются у 10-60% больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Vaiga et al., 1997), среди которых немалую часть составляют кардиологические пациенты. Таким образом, язвенная болезнь достаточно широко распространена в популяции больных с сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями. Это обусловлено общностью этиологических и патогенетических процессов и взаимоотягощающим влиянием этих заболеваний.

Медикаментозная терапия у пациентов высокого СС-риска и развитие ЖКТ-осложнения

Причины...

Актальной проблемой является также развитие ЖКТ-патологии на фоне приема большого количества лекарственных средств, которые назначают пациентам высокого СС-риска. Среди назначаемых таким больным препаратов – антитромбоцитарные средства и антикоагулянты, оказывающие негативное влияние на ЖКТ и увеличивающие риск возникновения гастропатий и острых язв.

Наиболее часто назначаемым препаратом в клинической практике является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая обладает двойным механизмом действия. Путем связывания с ферментом циклооксигеназы АСК через каскад реакций приводит к снижению секреции бикарбонатов, слизи; уменьшению кровотока в слизистой оболочке желудка; нарушению пролиферации эпителиоцитов; реконструкции экстрацеллюлярного матрикса. Следствием этого являются снижение защитных свойств слизистой оболочки и повышение чувствительности к агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина. Местное действие АСК оказывает при непосредственном контакте со слизистой оболочкой желудка.

Тиенопиридины, используемые в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов высокого СС-риска, не оказывают местного воздействия на слизистую ЖКТ – значение имеет только их антитромбоцитарный эффект, реализуемый в местах исходно имеющихся дефектов слизистой оболочки.

...и следствия

В 30-50% случаев острые язвы ЖКТ осложняются кровотечением. Наиболее значимый фактор риска ЖКТ-кровотечений при приеме АСК – кровотечение в анамнезе. Почти 15% пациентов с ЖКТ-кровотечением в анамнезе будут иметь повторные кровотечения в течение года (G. Rodrigues et al., 1999). В работе K.L. Francis и соавт. (2005) отмечено, что даже монотерапия клопидогрелем не исключает полностью риск ЖКТ-кровотечений у пациентов с кровотечением в анамнезе: повторное осложнение в течение года отмечается в 8,6% случаев.

Возникновение гастропатий, эрозий слизистой оболочки желудка, язв и тем более ЖКТ-кровотечений означает необходимость прерывания приема жизненно важных препаратов, а следовательно, увеличение СС-риска. Кроме того, массивные ЖКТ-кровотечения сами по себе сопряжены с риском смерти, при этом пожилой возраст, тяжелая соматическая патология, сопутствующие заболевания являются факторами, еще более повышающими вероятность летального исхода.

Наличие кислотозависимого заболевания существенно увеличивает не только риск ЖКТ-кровотечений, но и вероятность межлекарственных взаимодействий, последствия которых у пациентов высокого СС-риска слишком серьезны, чтобы не принимать их во внимание. Например, снижение выраженности эффекта антитромботических препаратов сопряжено с повышением риска развития тяжелых атеротромботических осложнений и смерти. Межлекарственные взаимодействия могут также приводить к усилению эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов и, как следствие, развитию тяжелых осложнений (внутричерепных кровотечений), сопряженных с высоким риском смерти.

В связи с этим своевременная диагностика и лечение кислотозависимой патологии ЖКТ являются важными аспектами ведения пациентов высокого СС-риска.

Как снизить риск ЖКТ-кровотечений у кардиологических пациентов?

Безусловно, отказ от приема антитромботических и других жизненно важных препаратов у пациентов высокого СС-риска недопустим. Польза от профилактического приема АСК или ДАТ с целью предупреждения развития фатальных инфарктов миокарда и инсультов в целом превышает риск возникновения ЖКТ-кровотечений (M. Steven Weisman, 2002). Сегодня длительный прием ДАТ является стандартным подходом к лечению больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). АСК – один из обязательных компонентов лечения пациентов с хронической ИБС и другими заболеваниями атеросклеротической природы при наличии высокого и очень высокого СС-риска. Поэтому в современных рекомендациях по ведению больных высокого СС-риска подчеркивается важность обеспечения длительной и безопасной антитромбоцитарной терапии. Даже при возникновении ЖКТ-кровотечений прием АСК или ДАТ рекомендуется возобновить сразу после стабилизации состояния больного.

В большинстве ситуаций единственной возможностью снижения риска ЖКТ-осложнений, в том числе кровотечений, является назначение антисекреторных препаратов – ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов рецепторов гистамина (Н₂-блокаторы).

Эффект ИПП при кислотозависимых заболеваниях заключается в повышении и поддержании целевого уровня pH в желудке в течение длительного времени, что создает условия для заживления эрозий и язв. Особое значение придается антисекреторной терапии у больных с язвенными кровотечениями: быстрое подавление секреции соляной кислоты способствует остановке кровотечения и предотвращает его рецидив. Управляемая фармакологическая блокада выработки соляной кислоты для эффективного гемостаза проводится с помощью инъекционных форм ИПП.

Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии высокой эффективности ИПП в предупреждении повторных обострений язвенной болезни у пациентов с язвами в анамнезе, индуцированными приемом АСК или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В этом отношении ИПП продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с антагонистами Н₂-рецепторов и синтетическими простагландинами при их назначении в стандартных дозировках одновременно с антиагрегантами (F.K. Chan et al., 2008; A. Rostom et al., 2009; F.L. Lanza et al., 2009; G. Burmester et al., 2011). Следует также отметить, что, по данным клинических испытаний, для вторичной профилактики гастропатий и ЖКТ-кровотечений, связанных с приемом АСК, ИПП оказались более эффективны, чем замена АСК клопидогрелем (K.L. Francis et al., 2005).

Доказательная база ИПП взята в основу руководства Европейского консенсуса по ведению больных с неварикозными кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта, в котором рекомендовано для уменьшения частоты повторных кровотечений и летальности у больных, перенесших успешную эндоскопическую терапию, применять высокие дозы ИПП. Н₂-блокаторы (ранитидин, фамотидин) не рекомендованы с этой целью (A. Barkun et al., 2010).

Пациентам с язвенной болезнью в анамнезе антитромбоцитарную терапию, тромболизис, гепаринотерапию рекомендовано проводить только под прикрытием ИПП.

Какой ИПП выбрать?

Эффективным препаратом для лечения и профилактики рецидива ЖКТ-кровотечений является пантопразол, что продемонстрировано во многих клинических исследованиях.

Пантопразол способствует стойкому удержанию значений интрагастрального pH на уровне 6,0 (Duvnjak et al., 2001). Отличием пантопразола от других ИПП является узкий диапазон pH (<3), при котором наблюдается активация препарата. Это важно, так как протонные помпы – молекулы АТФазы есть не только в париетальных клетках желудка, но и в клетках билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов.

Более высокая pH-селективность пантопразола означает, что этот препарат, в отличие от некоторых других ИПП, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде. Это обуславливает меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность пантопразола по сравнению с другими представителями этой группы.

Пантопразол в суточной дозе 20 мг внутрь эффективен в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом НПВП (S.M. Chee, 2003). В исследовании G. Holtmann (2011) лечение этим препаратом приводило к снижению выраженности диспепсических симптомов при приеме НПВП. В британском исследовании продемонстрирована высокая эффективность пантопразола у пациентов с кислотозависимыми

заболеваниями, протекавшими с частыми обострениями и устойчивыми к лечению Н₂-блокаторами. Доля больных в состоянии стойкой ремиссии по истечении 1 года составила 82%, 2 лет – 75%, 3 лет – 72%, 4 лет – 70%, 5 лет – 68%. Наблюдение длилось в течение 5 лет, за это время пантопразол продемонстрировал также безопасность применения и хорошую переносимость (K.D. Bardhan, 2005).

Результаты исследования G. Brunner и соавт. показали, что ежедневная поддерживающая терапия пантопразолом продолжительностью до 15 лет при тяжелых кислотозависимых заболеваниях эффективна, хорошо переносима, безопасна и не сопряжена с отдаленным риском развития побочных эффектов.

Дополнительные преимущества пантопразола при высоком СС-риске

Пантопразол имеет минимум перекрестных взаимодействий при совместном приеме с другими препаратами, в частности, он не вступает в лекарственные взаимодействия с кофеином, карбамазепином, дигоксином, глицероламином, метопрололом, нифедипином, варфарином, что особенно важно для больных кардиологического профиля.

К вопросу о межлекарственных взаимодействиях – следует отметить, что ИПП метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 – CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, но в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP.

Поскольку CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных средств, большое практическое значение придать влиянию ИПП именно на эту субединицу цитохрома P450. По результатам исследований in vitro, среди пяти наиболее часто применяемых ИПП пантопразол в наименьшей степени подавляет CYP2C19. Максимально система цитохрома задействована при метаболизме омепразола и эзомепразола. (Д.С. Бордин, 2010; Х. Бломе, 2009).

В целом среди вышеперечисленных ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450. Это является важным моментом, принимая во внимание продолжающуюся дискуссии о возможном негативном взаимодействии ИПП и клопидогреля – препарата, широко используемого в составе ДАТ у пациентов высокого СС-риска.

Известно, что переход клопидогреля из пролекарственной формы в собственное лекарство происходит в печени с участием CYP2C19. ИПП с высокой аффинностью к CYP2C19 могут замедлять активацию клопидогреля, что приводит к уменьшению его антиагрегантного эффекта.

В 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с перекрестным дизайном более углубленно изучали взаимодействие клопидогреля (300 мг – нагрузочная и 75 мг – поддерживающая дозы), омепразола и пантопразола. Изучались также эффект повышения доз клопидогреля до 600 и 150 мг, а также взаимодействие с пантопразолом в дозе 80 мг. Исследование показало, что пантопразол не оказывал влияния на фармакодинамику и эффект клопидогреля, тогда как присоединение омепразола приводило к снижению ингибирующего влияния клопидогреля на тромбоциты, повышению агрегации тромбоцитов (D.J. Angiolillo, 2009).

Изучению взаимодействия клопидогреля и пантопразола в двойной дозе посвящено также рандомизированное исследование с перекрестным дизайном с участием здоровых добровольцев, получавших в течение недели клопидогрель (600 и 75 мг) и пантопразол (80 мг). Пантопразол назначали одновременно с клопидогрелем или через 8/12 ч. При оценке функции тромбоцитов в разные временные точки было показано, что пантопразол в высокой дозе не оказывает влияния на фармакодинамические эффекты клопидогреля, независимо от режима приема (J.L. Ferreira, 2011).

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration – FDA) США на основании данных исследований не рекомендует для совместного назначения с клопидогрелем омепразол; в качестве альтернативы предложен пантопразол.

Таким образом, пациенты высокого СС-риска нуждаются в тщательном обследовании и сборе анамнеза для своевременного выявления кислотозависимых заболеваний. При наличии такого заболевания следует провести его лечение перед назначением антитромботической терапии. У пациентов с кислотозависимым заболеванием или ЖКТ-кровотечением в анамнезе антитромботическую терапию следует проводить под прикрытием ИПП. Данная тактика в большинстве случаев позволяет избежать ЖКТ-осложнений и проводить антитромботическую терапию на протяжении длительного времени. Пантопразол – препарат с убедительной доказательной базой эффективности и безопасности в лечении кислотозависимой патологии, в отношении которого накоплен огромный клинический опыт.

Низкий риск лекарственных взаимодействий пантопразола позволяет рассматривать его как оптимальный препарат для применения у кардиологических пациентов с высоким риском кардиоваскулярных осложнений и сопутствующей патологии.

Это свойство пантопразола приобретает особое значение для пациентов пожилого возраста, которые могут принимать несколько лекарственных средств или препараты с узким терапевтическим окном.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3-04-ПАН-РЕЦ-0515

3

ПанГастро

ПАНТОПРАЗОЛ

Європейський пантопразол
з українською душею!

Опануй свою
«ЯЗВУ»!



О.И. Шушляпин, к.м.н., А.Н. Шелест, Е.Ю. Борзова, П.И. Рыначак, кафедра внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета

Острый коронарный синдром: нарушения иммунных процессов, метаболизм липидов, белков и предикторы воспаления

Атеросклероз одновременно является проявлением как биохимических нарушений обмена липидов, так и воспалительных процессов, требующих комплексной оценки состояния цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А.

В случае острого коронарного синдрома (ОКС) при нарушении метаболизма липидов и белков происходит образование аутоантигенов, антикардиальных липидов и белков, что приводит к повреждению кардиомиоцитов и коронарных сосудов.



О.И. Шушляпин

Механизмы повреждающего действия иммунологических процессов связаны с гиперпродукцией IgG и IgA вследствие нарушения регуляторной функции Т-супрессоров, активации В-лимфоцитов и комплемента с образованием иммунных комплексов [1].

Иммунные нарушения при ишемической болезни сердца (ИБС) рассматриваются как фактор, во многом определяющий возникновение и течение заболевания. Особенно это влияние манифестируется при ОКС: нестабильной стенокардии (НС), остром инфаркте миокарда (ОИМ), когда нарушения метаболизма белков и липидов ведут к образованию аутоантигенов, антикардиальных и сосудистых антител, что приводит к повреждению миокарда и эндovasкулярным коронарным сосудистым нарушениям [2].

Механизмы повреждающего действия факторов иммунных нарушений включают гиперпродукцию IgG и IgA вследствие нарушения регуляторной функции Т-супрессоров, активации В-лимфоцитов и комплемента с образованием иммунных комплексов [5].

В некоторых случаях стенокардия и инфаркт миокарда встречаются у лиц с нормальным уровнем липидов в плазме крови. Вместе с тем известно, что дестабилизированная атеросклеротическая бляшка является источником провоспалительных цитокинов (ПЦ), которые способны увеличивать инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками, усиливать атерогенез, прокоагулянтную активность эндотелия, воздействовать на метаболизм липидов и формировать ОКС [6].

ИБС по-прежнему находится в центре внимания клиницистов в связи с широкой распространенностью и высокой смертностью, связанной с этой патологией. По данным Американской ассоциации сердца (АНА), ОИМ ежегодно развивается примерно у 1,5 млн человек, при этом уровень летальности продолжает оставаться высоким, несмотря на очевидные успехи современной кардиологии. Как известно, нарушение целостности покрытия атеросклеротической бляшки с образованием эрозии, трещины или ее разрыв с последующим формированием на этом месте пристеночного или обтурационного тромба, а также активацией нейрогуморальных систем — симпатоадреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой — лежат в основе нестабильной стенокардии, ОИМ и внезапной смерти. В последние годы широко обсуждаются нарушения баланса цитокинов, неспецифических индикаторов воспаления, таких как СРБ и сывороточный амилоид А, а также их участие в развитии внезапной смерти [7].

Цитокины — это гликопротеиды, участвующие в созревании и дифференциации клеток крови, активирующие рост и влияющие на функциональную активность лимфоцитов, обеспечивающие сложные корпоративные взаимодействия между клетками. Доказана роль цитокинов при иммунологических состояниях и в формировании воспалительных процессов.

ПЦ играют важную роль в процессах гиперкоагуляции крови; участвуют в активации рестенозирования коронарных артерий после ангиопластики, нарушении регуляции сосудистого тонуса, развитии ОКС и формировании синдрома эндотелиальной дисфункции, индукции метаболических процессов в скелетных мышцах и прогрессировании мышечной дистрофии. У больных ОИМ повышенные уровни ПЦ являются медиаторами ответа острой фазы [8].

Оценка вышеуказанных изменений в целом может служить показателем тяжести коронарного синдрома при ИБС и его осложнений и является дифференциально-диагностическим критерием прогрессирования заболевания с позиции участия неспецифических индикаторов воспаления и нарушений липидного обмена, а также изучения динамики уровней ПЦ (ИЛ-6, ИЛ-1-бета) и СРБ в сыворотке крови больных ОКС — ОИМ и НС.

Материалы и методы

Обследовано 130 пациентов с ОКС. НС определена у 70 больных, в 60 случаях диагностирован ОИМ.

Диагноз «острый инфаркт миокарда» ставили на основе возникшего болевого синдрома в загрудинной области, продолжавшегося более 30 мин, элевации сегмента ST >0,2 мм в двух и более отведениях с повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 2 раза. Больные ОИМ были разделены на 2 группы. В первую вошли 60 пациентов, у которых диагностирован ОИМ с зубцом Q; вторую группу составили 40 больных без зубца Q.

Иммуноферментным способом оценивались сывороточные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), и полуколичественно определялся уровень СРБ на 1-е, 6-7-е и 26-27-е сутки от начала ОИМ. При этом уровень ПЦ у больных ОИМ был увеличен по сравнению с таковым у здоровых лиц, пик сывороточной концентрации ИЛ-6 и ИЛ-1-бета приходился на 6-7-е сутки заболевания, что совпадает с окончанием формирования зоны некроза у больных ОИМ с зубцом Q.

Длительность предшествующей ИБС у исследуемых пациентов составила от одних суток до 10 лет.

У больных 1-й группы отмечались различные осложнения ОИМ: кардиогенный шок, при котором в 3 случаях наблюдался летальный исход, нарушения ритма и проводимости у 19 пациентов, подострая аневризма в 2 случаях, рецидивирующая сердечная астма и отек легких — у 5 больных.

У пациентов с ОИМ в 5 случаях отмечались различные нарушения ритма и проводимости.

У ряда обследованных больных ОИМ наблюдались сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа в 6 случаях, язвенная болезнь в форме ремиссии у 3 пациентов, хронический необструктивный бронхит в фазе ремиссии в 4 случаях.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили на эхокардиографе по стандартной методике.

У всех обследованных больных с ОИМ проводили повторное исследование содержания в плазме крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1-бета) методом иммуноферментного анализа на 1-е, 6-7-е и 26-28-е сутки заболевания.

Представители обеих групп с ОИМ получали медикаментозное лечение, включающее гепарин, нитраты, аспирин, ИАПФ, β-адреноблокаторы (метопролол, карведилол) и диуретики.

При НС определялись не менее двух болевых эпизодов в предыдущие 48 ч или сердечный приступ, который продолжался более 20 мин. Во время приступа у больных повышались сегмент ST и уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Все пациенты с НС были распределены на две группы: с нормальными показателями СРБ и повышенным его уровнем.

Лечение пациентов с НС включало прием аспирина 125 мг в сутки, метопролола 100 мг в сутки, нитроглицерина пролонгированного действия 5,2 мг 2-3 раза в сутки, а также гепарина 20 тыс. ЕД в сутки в течение 4-5 дней. За нормальный уровень СРБ принимали значения до 6 мг/л.

Биохимическое исследование липидов включало определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ферментным методом.

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц в возрасте от 25 до 48 лет.

Результаты и обсуждение

При НС в группе больных с повышенным уровнем СРБ за время периода наблюдения его показатели находились в пределах 6,6-19,2 мг/л и были повышены у 24 из 26 пациентов при поступлении и у 26 из 33 спустя 3 мес. У 81% (21 больной) из этих 26 больных уровень СРБ был постоянно повышен на протяжении всего периода наблюдения, что составило 40% от общего количества участников — 53 больных (табл. 1).

За время наблюдения у 18 из 26 больных (69 против 15% первой группы) имело место ухудшение течения ИБС с дестабилизацией НС у 14 больных.

При изучении влияния взаимосвязи между уровнями СРБ, холестерина и фибриногена у пациентов с НС было установлено, что ухудшение течения ИБС имело место у 13,4% больных с показателями СРБ 6,6 мг/л, при этом 42% пациентов имели ухудшение при величинах такового 6,6-17,2 мг/л и 67% больных — с уровнем 17,2 мг/л и более.

Такая же зависимость наблюдалась при сопоставлении уровня фибриногена

и частоты ухудшения ИБС. При уровне фибриногена до 2,6 г/л частота ухудшения стенокардии имела место у 22% пациентов, при уровнях фибриногена от 2,6-3,8 г/л — у 44% больных и более 3,8 г/л — в 59% случаев.

Многофакторный анализ уровней СРБ, холестерина и фибриногена в крови и дестабилизации течения ИБС показал, что существует прямая зависимость между этими показателями.

С учетом того, что уровень СРБ представляет индикатор воспалительного процесса, а увеличение уровня фибриногена в крови отражает скорость развития ИБС, изменение этих показателей может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и дестабилизации НС.

Повышенный уровень СРБ является маркером повышенного образования ИЛ-1 и ИЛ-6, которые обладают протромботическими свойствами. Кроме того, СРБ активирует моноциты, стимулируя образование тканевых факторов, и вызывает выброс интерлейкинов моноцитами и эндотелиальными клетками [9].

Механизмы островоспалительных реакций связаны с окислением липопротеинов низкой плотности и персистированием инфекции, что приводит к хроническому воспалению, о чем свидетельствует наличие положительной корреляции между титром антител к Chlamydia pneumoniae у больных НС в условиях ее дестабилизации, а также в условиях повышенного уровня фибриногена как отражение активации протромботических механизмов развития НС.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы. Уровень СРБ в сыворотке крови повышен почти у половины больных нестабильной прогрессирующей стенокардией, и это повышение точно коррелирует с возможным ухудшением течения стенокардии. Не было установлено зависимости между увеличением содержания общего холестерина в сыворотке крови и частотой ухудшения течения стенокардии. Наконец, существует зависимость между повышением уровней фибриногена и СРБ с дестабилизацией течения ИБС — нестабильной стенокардией.

Уровни исследования ПЦ и СРБ в двух группах больных с ОИМ и группы контроля представлены в таблице 2.

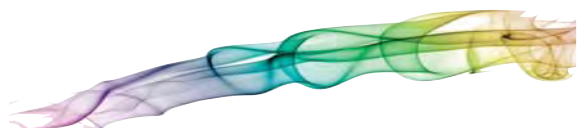
Как видно из полученных данных, в 1-е сутки заболевания уровень ИЛ-6 был выше у представителей 1-й группы, чем у больных 2-й и группы контроля.

Таблица 1. Зависимость между уровнями СРБ и общего холестерина у больных НС в фазе дестабилизации заболевания

СРБ	Общий холестерин	
	<4,8 ммоль/л	>6,1 ммоль/л
>6,6 мг/л	0,42	0,75
6,6-19,2 мг/л	0,57	0,25
<19,2 мг/л	0,20	0,20

Сучасні проблеми лікування ревматичних хвороб

18-19 березня у м. Києві відбулася науково-практична конференція «Рідкісні та резистентні до фармакотерапії ревматичні хвороби», у ході якої розглянуто низку важливих питань щодо проблем застосування біологічної терапії, біосимілярів і глюкокортикоїдів (ГК) у лікуванні ревматичних хвороб (РХ), реабілітації хворих, а також забезпечення спадкоємності при веденні пацієнтів педіатрами та дорослими ревматологами.



Президент Асоціації ревматологів України, академік НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко означив актуальність вивчення проблематики рідкісних та фармакорезистентних РХ.



Рідкісні (орфанні) захворювання уражають незначну частину популяції (6-7% населення планети), і більшість з них є генетично зумовленими. Понад 100 рідкісних захворювань — ревматичні. У світі функціонує більш ніж 800 центрів з вивчення рідкісних захворювань, що дозволяють ефективно використовувати фінансові ресурси та протягом тривалого часу спостерігати за пацієнтами. Крім того, існує неурядова Європейська організація з рідкісних захворювань (Rare Diseases Europe), що об'єднує 667 асоціацій пацієнтів з рідкісними захворюваннями з 61 країни і налічує близько 4 тис. орфанних захворювань. Організація здійснює свою діяльність за активної участі пацієнтів та їх представників.

На сьогодні до переліку проблем, з якими стикаються пацієнти з рідкісними захворюваннями та лікарі, входять висока вартість терапії, відсутність відповідного реєстру, обмежена кількість хвороб (близько 5%), для лікування яких уже існують специфічні лікарські засоби.

Проте важливим кроком є підготовка та прийняття у 2014 році Наказу МОЗ України № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань».

Професор В.М. Коваленко зазначив, що рідкісні захворювання є недостатньо вивченою та нереалізованою проблемою медицини, зокрема ревматології, тому необхідним є подальше поглиблене їх вивчення, удосконалення діагностики й формування високопрофесійних підходів до ведення хворих у межах окремих лікарських спеціальностей.

У другій частині доповіді професор В.М. Коваленко дав визначення таким поняттям, як «резистентність» та «псевдорезистентність» до лікування, й наголосив на основних принципах ведення пацієнтів з підозрою на фармакорезистентність.

Про фармакорезистентність мова йде в ситуаціях, коли захворювання не піддається стандартному лікуванню. Якщо говорити про РХ, то чіткого визначення фармакорезистентних РХ на сьогодні не існує. Немає й предикторів (у тому числі імунних/генетичних), які б широко використовувалися в клінічній практиці, тому впливати на процес лікування таких пацієнтів вкрай складно. Треба пам'ятати, що існує велика кількість факторів, які зумовлюють фармакорезистентність і можуть бути пов'язані з пацієнтом (генетичні, вікові, гендерні, расові), хворобою (тяжкість

перебігу захворювання, стадія, на якій проводиться терапевтичне втручання, тощо), наявністю коморбідних станів та застосуванням/взаємодією інших лікарських засобів. Цікаво, що в клінічній практиці фармакорезистентність зустрічається частіше, ніж у рандомізованих клінічних дослідженнях, оскільки останні, як правило, не включають пацієнтів із тривалим, дуже тяжким і дуже легким перебігом захворювання; використанням кількох хворобомодифікуючих препаратів в анамнезі; пацієнтів, які приймають високі дози ГК; мають проблеми, пов'язані з комплаєнтністю, наявністю коморбідних станів, прийомом супутніх препаратів.

Дуже важливим моментом є виключення псевдорезистентності хвороби, оскільки від цього залежить подальша тактика лікаря щодо ведення пацієнта та прийняття рішення про доцільність продовження лікування.

Псевдорезистентність у пацієнтів з РХ може бути зумовлена такими причинами, як неправильний діагноз, неправильна чи недостатня (неадекватна) терапія, психологічні (відсутність комплаєнсу), соціальні (вигода від захворювання) чи психіатричні (агравация) фактори, неправильно побудована схема лікування. Тому у разі підозри на наявність резистентності до лікування слід насамперед поставити такі питання:

- Чи існує чітке визначення мети терапії?
- Чи правильно встановлено діагноз та визначено ураження органів?
- Чи підтверджений терапевтичний комплаєнс?
- Чи адекватні дози препаратів отримує пацієнт?
- Чи достатньо минуло часу для отримання результатів лікування?

Якщо хоча б на одне з цих питань надано відповідь «ні», терапевтична резистентність виключається.

Можливими підходами до ведення пацієнтів із псевдорезистентністю є:

1. Перегляд діагнозу.
2. Перегляд стратегії лікування у разі підтвердження діагнозу: підвищення дози, підбір комбінації стандартних



препаратів або призначення нових препаратів (біологічна терапія); підбір альтернативних методів лікування (плазмаферез, трансплантація стовбурових клітин тощо).

3. Консультація психолога.

Вирішення питання щодо наявності фармакорезистентності потребує вміння оцінювати ефективність терапії за допомогою загальноприйнятих критеріїв. Наприклад, для ревматоїдного артриту (РА) такими критеріями є:

— недосягнення ремісії чи низької активності захворювання протягом 3-6 міс після ініціації терапії метотрексатом (MTX) чи іншими базисними хворобомодифікуючими засобами (DMARDs) у максимально переносимих та допустимих дозах;



— необхідність додавання іншого (одного чи кількох) DMARD при глюкокортикоїдній терапії >5-7,5 мг за преднізолоном для досягнення/підтримки ремісії чи низької активності захворювання через 3-6 міс після ініціації терапії;

— необхідність призначення кількох курсів ГК у дозах, вищих, ніж ті, що використовуються для тривалого лікування, для купірування рецидивів загострень захворювання у пацієнтів, які приймають хворобомодифікуючі препарати в максимально переносимих чи допустимих дозах.

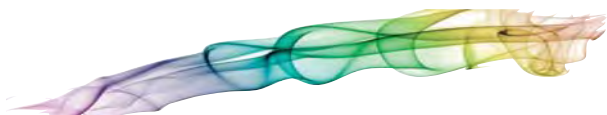
У свою чергу, питання щодо досягнення чи недосягнення зниження активності РА вирішується за допомогою індексу DAS28 та критеріїв ACR20, 50 і 70.

Перш ніж констатувати наявність фармакорезистентності при недосягненні зниження активності РА, слід використати всі можливості для підвищення ефективності лікування. Такі можливості, наприклад, у разі відсутності відповіді на монотерапію метотрексатом надає застосування комбінацій DMARDs або додавання до схеми терапії біологічного препарату. Але навіть на тлі терапії біологічними агентами у частини пацієнтів не вдається досягти головних цілей лікування. Встановлено, що близько 25% пацієнтів з РА протягом 1 року лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини не досягають адекватної клінічної відповіді або мають непереносимість (М.Н. Buch, 2006).

Пацієнти з неадекватною відповіддю на біологічний препарат зазвичай мають неоднакові характеристики захворювання та коморбідності, тому складно визначити загальні причини відсутності відповіді на лікування.

Наприкінці доповіді професор В.М. Коваленко зазначив, що для кращого вивчення рідкісних та резистентних захворювань слід виходити за межі національних кордонів і створювати міжнародні реєстри для збереження цінних даних та більш достовірних статистичних розрахунків, діагностики й лікування. Необхідно також продовжити вивчення питання резистентності до лікування, впроваджувати це поняття в клінічну практику та клінічні дослідження.

З метою подальшого вивчення проблем фармакорезистентності на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України створено консультативний Центр рідкісних та фармакорезистентних РХ.



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Анатолій Станіславович Свінціцький у своїй доповіді зробив акцент на проблемах застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при РХ.



Практично при всіх РХ відбувається залучення до патологічного процесу органів травлення, і порушення, які при цьому виникають, суттєво впливають на перебіг, лікування та прогноз основного захворювання. Виділяють три види ушкоджень шлунково-кишкового тракту (ШКТ): ушкодження, пов'язані з особливостями патогенезу РХ; зумовлені лікуванням РХ; загострення супутніх захворювань ШКТ на тлі перебігу чи лікування РХ.

У якості прикладу ушкоджень, пов'язаних з особливостями патогенезу РХ, професор А.С. Свінціцький розповів про особливості змін у структурі шлункових залоз при РА. Морфологічною особливістю запальних інфільтратів у слизовій оболонці шлунка (СОШ) і дванадцятипалій кишці у хворих на РА є переважання лімфоцитів і плазматичних клітин, які мають високу метаболічну активність, що свідчить про імунну природу запалення, тобто його патогенетичний зв'язок з РА. Інфільтрація СОШ (переважно імунокомпетентними клітинами) у міру прогресування РА посилюється; крім того, виникають альтернативні зміни як у залозистих клітинах, так і в сполучній тканині слизової оболонки переважно тіла шлунка, що супроводжується зниженням кислотопродукції і вказує на розвиток інтерстиціального гастриту. Виразена інфільтрація СОШ плазматичними, які продукують імуноглобуліни різних класів, переважно IgG, підтверджує імунний характер запального процесу в СОШ у хворих на РА. На відміну від первинного хронічного атрофічного гастриту з першочерговим ушкодженням парієтальних клітин, у пацієнтів з РА запальний процес у СОШ супроводжується одночасним ураженням як парієтальних, так і головних клітин, а в разі системної форми РА парієтальні клітини зберігаються краще, ніж головні, тому повна ахлоргідрія при РА розвивається рідко. При подальшому прогресуванні РА і появі атрофічних змін у СОШ посилюються порушення процесу регуляції кислотного балансу у шлунку (знижується кислотоутворення, виникає гіпогастринемія).

Що стосується ушкоджень, зумовлених лікуванням РХ, то йдеться насамперед про проблеми, пов'язані із застосуванням НПЗП, а саме — про НПЗП-гастропатії. Слід зазначити, що гострі ерозії верхніх відділів шлунка, які розвиваються в перші 4-5 днів, у разі продовження НПЗП-терапії у більшості хворих схильні до загоєння. Загоєнням поверхневих ерозій при продовженні прийому НПЗП проявляється феномен адаптації СОШ до впливу лікарських засобів із коротким періодом напіввиведення, до яких і належать НПЗП. Однак адаптація СОШ до НПЗП спостерігається лише в частини пацієнтів, тоді як у інших хворих подальша терапія НПЗП зумовлює виникнення виразок і шлункових кровотеч. Таким чином, вищезазначене дає підстави припустити наявність генетично зумовленого механізму розвитку адаптації СОШ до пошкоджувального впливу НПЗП-терапії.

Професор А.С. Свінціцький навів власні дані, згідно з якими легкі структурні ураження гастродуоденальної зони (геморагії, ерозії) розвиваються у 15-25% хворих, які отримують НПЗП. Тяжкі ураження (виразки, кровотечі, перфорації) виникають протягом одного року застосування НПЗП у 13 з 1 тис. пацієнтів з РА, і маніфестують такі ускладнення переважно без передвісників і больового синдрому.

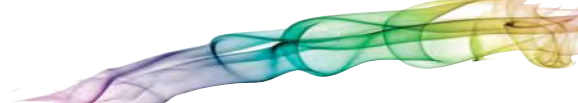
Типовими помилками лікарів під час проведення профілактики НПЗП-гастропатії є:

- здійснення клінічної, а не ендоскопічної оцінки переносимості НПЗП-терапії;
- широке призначення НПЗП без урахування ризик-факторів розвитку несприятливих реакцій;
- проведення неефективних чи малоефективних профілактичних заходів;
- не завжди виправданим є застосування НПЗП в ін'єкціях, свічках, кишковорозчинних капсулах, призначення антацидів та інших гастропротекторів —



це значно знижує ефективність лікування й перешкоджає адаптації СОШ до дії НПЗП.

На окрему увагу заслуговують пацієнти, у яких захворювання ШКТ є супутнім і загострюється на тлі перебігу чи лікування РХ. Для запобігання загостренню захворювань ШКТ під час проведення терапії НПЗП слід чітко виконувати рекомендації щодо застосування препаратів цієї групи (EULAR, 2010). Згідно з цими рекомендаціями тривалість курсу НПЗП та вибір НПЗП мають визначатися індивідуально залежно від конкретної клінічної ситуації (тривалості й інтенсивності болю). Для усунення сильного болю протягом короткого часу слід використовувати парентеральні форми НПЗП, які мають виражений анальгетичний ефект. Для тривалого лікування показано застосування НПЗП із середнім або тривалим періодом напіввиведення, перорально або у вигляді ректальних свічок. Допоміжне значення має локальне використання НПЗП у вигляді мазей при проведенні комплексної терапії ураження суглобів і м'яких тканин ревматичної природи. Провідним чинником, який слід враховувати при призначенні НПЗП, є ризик розвитку серйозних небажаних ефектів, у першу чергу — з боку ШКТ. За наявності факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатії і на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти (АСК) застосування НПЗП допустиме тільки в поєднанні з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Не слід призначати ЦОГ-неселективні НПЗП хворим з небезпечними ускладненнями з боку ШКТ в анамнезі, хронічними запальними захворюваннями кишечника. Використання ЦОГ-селективних НПЗП у таких пацієнтів допускається тільки в поєднанні з ІПП. Хворим віком понад 65 років з факторами ризику розвитку НПЗП-гастропатій або у разі прийому низьких доз АСК необхідно призначати ЦОГ-селективні НПЗП.



Питання застосування ГК були розглянуті в доповіді **провідного наукового співробітника відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Олега Петровича Борткевича.**



Протягом останніх 30 років ГК залишаються в числі препаратів, які широко використовуються в лікуванні ревматичних захворювань. Більше того, останнім часом спостерігається ренесанс ГК в ревматології і навіть збільшення частки пацієнтів, яким призначають ГК на ранніх етапах розвитку захворювань. Це пов'язано з отриманням даних доказової медицини щодо ефективності ГК у попередженні структурної деструкції суглобів при ревматичних захворюваннях. Показано, що ефективність ГК може розглядатися як предиктор відповіді на терапію хворобомодифікуючими препаратами, у тому числі — біологічними, і це підкреслює наявність у ГК власних хворобомодифікуючих властивостей. Близько половини осіб із загальної популяції віком >40 років принаймні 1 раз на 3 роки застосовують ГК, при цьому 0,5% — довготривало. До переваг тривалого використання ГК належать більша впевненість лікаря щодо підтримки ремісії у пацієнта, зменшення потреби у прийомі НПЗП та необхідності проведення внутрішньосуглобових ін'єкцій. Крім того, застосування ГК надає можливість зниження ризику розвитку побічних ефектів DMARDs та покращення переносимості біологічних препаратів. Проте довготривала терапія ГК може зумовлювати деякі негативні наслідки, зокрема маскування справжньої активності захворювання, розвиток

несприятливих реакцій, що призводять до виникнення коморбідності, а також формування фармакорезистентності до їх дії (як істинної, так і внаслідок некоректно встановленого діагнозу чи неправильно визначеного ступеня тяжкості захворювання).

Професор О.П. Борткевич здійснив огляд сучасних рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) щодо призначення системних ГК при лікуванні РХ. Сучасні рекомендації включають питання щодо навчання пацієнтів, профілактики загострень захворювань, дозування ГК з урахуванням результатів оцінки співвідношення користь/ризик, моніторингу хворих.

Експерти EULAR вказують на необхідність надання пояснень пацієнтам та членам їхніх родин щодо цілей лікування ГК та можливих побічних ефектів терапії. Лікар повинен обговорювати з хворим заходи щодо зниження ризиків, пов'язаних із терапією (профілактика остеопорозу, інфекційних захворювань), надавати практичні поради стосовно лікування наслідків супресії гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі.

Перед початком лікування середніми/високими дозами ГК слід враховувати наявність коморбідних станів, що призводять до розвитку побічних ефектів (порушення вуглеводного обміну, захворювання серцево-судинної системи, виразкова хвороба, рецидивуючі інфекції, глаукома, остеопороз тощо). Вибір початкової дози ГК слід здійснювати з урахуванням необхідності досягнення терапевтичної відповіді у конкретного пацієнта. При продовженні терапії ГК необхідно забезпечити постійний нагляд, формуючи таку індивідуальну дозу препарату, яка дозволяє досягати відповіді на терапію без підвищення ризику розвитку побічних ефектів.



ГК-терапія потребує також урахування циркадних ритмів ендогенних гормонів в організмі. Цьому питанню в клінічній практиці приділяється недостатньо уваги, втім, хронотерапія ГК має патогенетичну обґрунтованість та чинить позитивні ефекти на прозапальні медіатори, у тому числі інтерлейкін-6.

Професор О.П. Борткевич зазначив, що в усіх рекомендаціях щодо проведення ГК-терапії, які впроваджуються провідними асоціаціями ревматологів, є вказівки на необхідність профілактики та лікування ГК-індукованого остеопорозу. Пацієнтам, які отримують ГК та мають високий ризик розвитку остеопорозу, слід призначати антиостеопоротичні препарати якомога раніше з продовженням їх прийому протягом усього періоду перевищення порогових значень дози ГК або періоду збереження підвищеного ризику переломів. У цих хворих необхідно здійснювати оцінку комплаєнсу до початку лікування. Щорічна оцінка росту та визначення мінеральної щільності кісткової тканини через однакові проміжки часу є необхідною умовою для адекватного моніторингу пацієнтів, які отримують довготривалу терапію ГК.

Учасники конференції також прослухали лекції, присвячені різноманітним питанням ведення пацієнтів з рідкісними РХ: синдромом Снеддона, хворобою Стілла, хворобою Такаюсу; взяли участь у майстер-класі щодо МРТ-діагностики остеоартрозу кульшового суглоба; ознайомилися з клінічними випадками та досвідом українських спеціалістів у лікуванні резистентного люпус-нефриту, ендокринної артропатії, облітеруючого тромбангіїту. Конференція завершилася організаційно-методичною нарадою з питань реформування надання медичної допомоги хворим відповідно до проекту Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015-2025 рр.

Підготувала **Наталія Очеретяна**

Блокатори ФНО в ліченні ревматических захворювань

Использование биологических препаратов в ревматологии положило начало эпохе иммунобиологической терапии, обеспечившей прорыв в лечении таких тяжелых заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА). Одним из последних таких препаратов стал блокатор фактора некроза опухоли α (ФНО) голимумаб (Симпони®). Об индивидуальных особенностях голимумаба и возможностях, связанных с его применением в лечении иммуноопосредованных артритов, рассказал в ходе своего выступления **главный внештатный ревматолог МЗ Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.**



— На протяжении последних лет основные усилия по усовершенствованию терапии блокаторами ФНО были направлены на повышение удобства использования препаратов, сокращение частоты инъекций, оптимизацию режима дозирования, улучшение переносимости инъекций. С этой целью разработчики новых блокаторов ФНО стремились повлиять на такие свойства препаратов, как аффинность (прочность связывания с биологической мишенью), стабильность, растворимость и иммуногенность (способность индуцировать синтез аутологических антител). Особое внимание сегодня уделяется снижению уровня иммуногенности биологических агентов, которая в значительной степени влияет на их эффективность и безопасность. Степень иммуногенности (т.е. тип и количество синтезируемых антител) зависит от строения и индивидуальных свойств биологических препаратов.

Например, применение инфликсимаба — химерного моноклонального антитела, содержащего часть мышинового антитела, приводит к выработке большего количества аутологических нейтрализующих антител по сравнению с представителями другого типа блокаторов ФНО — полностью человеческими моноклональными антителами. К последним относятся адалимумаб и голимумаб. В строении и технологии получения этих двух агентов имеются существенные различия. Адалимумаб — антитело, полученное рекомбинантным путем с применением технологии фагового дисплея, а голимумаб синтезирован с использованием трансгенного животного (мыши), способного синтезировать полностью человеческие антитела в живом организме, что обеспечивает правильность их 3D структуры.

Использование принципиально нового подхода в создании голимумаба привело к значительному снижению иммуногенности молекулы препарата и, соответственно, уменьшению риска выработки аутологических нейтрализующих антител, которые оказывают влияние на его фармакокинетику, эффективность и безопасность. Благодаря этим свойствам молекулы голимумаба терапевтический эффект сохраняется как минимум до 256 недель его применения, что продемонстрировано в клинических исследованиях (J. Smolen, 2012).

Особенности фармакокинетики голимумаба также определяют длительное (более 35 дней) присутствие действующего вещества в крови. Таким образом, препарат обеспечивает продолжительный (не менее 1 месяца) терапевтический эффект. Технология производства голимумаба позволила получить препарат с удобной частотой применения — 1 раз в месяц подкожно, что также является важным преимуществом перед другими блокаторами ФНО — этанерцептом, адалимумабом,

цертолизумабом. Важно, что для голимумаба характерна высокая стабильность, о чем свидетельствует его высокая устойчивость к образованию агрегатов в течение всего срока хранения даже при высоких концентрациях в суспензии (D. Shealy, 2010).

В настоящее время голимумаб зарегистрирован для применения в дозе 50 мг подкожно в комбинации с метотрексатом при умеренном и тяжелом РА у взрослых пациентов с неэффективной предыдущей терапией базисными противоревматическими препаратами, включая метотрексат, а также при тяжелом, активном и прогрессирующем РА у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом. Голимумаб в дозе 50 мг подкожно показан также пациентам с тяжелым активным АС и неудовлетворительным ответом на стандартную терапию. В такой же дозе голимумаб в монотерапии или в комбинации с метотрексатом рекомендован для лечения активного и прогрессирующего ПсА у взрослых.

Эффективность и безопасность голимумаба в лечении РА была изучена в трех клинических исследованиях — GO-BEFORE, GO-FORWARD и GO-AFTER. Данные, полученные в первых двух исследованиях, позволяют сделать вывод, что голимумаб в комбинации с метотрексатом более эффективен по сравнению с монотерапией метотрексатом в улучшении состояния пациентов по критериям ACR50 и ACR20. Кроме того, в исследовании GO-BEFORE на фоне терапии голимумабом отмечено замедление костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования. В исследовании GO-AFTER терапия голимумабом приводила к улучшению состояния (достижение критерия ACR50) у пациентов, ранее получавших хотя бы одну дозу другого блокатора ФНО, который был отменен в связи с неэффективностью или непереносимостью.

Во всех трех исследованиях использование голимумаба приводило к большей по сравнению с плацебо частоте достижения ремиссии по DAS28 на 24-й неделе лечения. Доказано также, что лечение с применением голимумаба способствует улучшению самочувствия больных РА (самооценка продуктивности проводилась на 24-й неделе терапии с использованием опросника ВАШ). Согласно обобщенным данным трех вышеуказанных исследований использование голимумаба приводит к значительному сокращению количества дней нетрудоспособности пациентов с РА (Kay et al., 2013).

Эффективность голимумаба в лечении активного АС была продемонстрирована в исследовании GO-RAISE, в котором наблюдали значительно более частое по сравнению с плацебо улучшение симптомов заболевания (достижение критерия ASAS 20, то есть улучшение минимум на 20%), увеличение подвижности позвоночника по некоторым показателям индекса BASMI и самочувствия по данным опросника ВАШ.

В исследовании GO-REVEAL с участием пациентов с активным ПсА были получены особенно впечатляющие результаты применения голимумаба. Так, частота достижения улучшения по критерию ACR20 у больных, получавших голимумаб, превысила таковую в группе плацебо в 4–6 раз. Не менее важно получение данных о том, что голимумаб, в отличие от некоторых других блокаторов ФНО, высокоэффективен в лечении дактилита и энтезита у пациентов с ПсА. Кроме того, голимумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении влияния на кожные и ногтевые проявления псориаза.

На основании данных, полученных в исследованиях с голимумабом, были сделаны выводы о том, что голимумаб хорошо переносится как при краткосрочном, так и при долгосрочном применении; его профиль безопасности в целом сопоставим с таковым

плацебо; не было отмечено ни одной серьезной реакции в месте инъекций, которая привела бы к прекращению лечения.

Таким образом, более широкое внедрение голимумаба в клиническую практику поможет улучшить переносимость и обеспечить большее удобство проведения иммунобиологической терапии у пациентов с иммуноопосредованными артритами, то есть достичь тех целей, которые преследуются сегодня при создании новых биологических агентов.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елена Алексеевна Гармаш в ходе выступления поделилась собственным опытом модификации дозовых режимов при назначении блокаторов ФНО, представив результаты лечения пациентов с серонегативным спондилоартритом.

— За период 2007–2015 гг. в отделении некоронарогенных заболеваний сердца были пролечены с использованием блокаторов ФНО 32 пациента с тяжелым течением АС (28 больных) и ПсА (4 больных) со средней длительностью заболеваний 7,8 года. У всех пациентов имели место аксиальные проявления, у 18 — периферический артрит с выраженным болевым синдромом, несмотря на предыдущее лечение базисными препаратами. О тяжести состояния больных свидетельствовало наличие рентгенологических признаков сакроилеита, ограничение подвижности грудной клетки и таза в 100% случаев (у 30% пациентов — IV рентгенологическая стадия), ограничение подвижности позвоночника у 90% пациентов (в 50% случаев — ограничение во всех отделах позвоночника — индекс BASMI >4).

Учитывая высокую стоимость иммунобиологической терапии, которая стала для этих пациентов «терапией отчаяния», отбор больных проводился очень тщательно, строго на основании наличия критериев, указывающих на высокую вероятность получения эффекта от применения блокаторов ФНО. По данным зарубежной литературы, положительный терапевтический эффект блокаторов ФНО в лечении иммуноопосредованных артритов наблюдается только при наличии активного воспаления, о котором могут свидетельствовать высокий уровень СРБ (>10 мг/л) и/или воспалительные изменения на МРТ (очаги костного отека) крестцово-подвздошных сочленений или позвоночника. Необходимость подтверждения наличия активного воспаления с помощью МРТ обусловлена тем, что у пациентов с АС, даже при значениях индекса BASDAI >4, иногда трудно определить, связаны ли выраженная боль и другие симптомы с активным воспалением, или же их проявление обусловлено дегенеративными изменениями, включая грыжи межпозвоночных дисков. Поэтому всем пациентам, проходившим отбор для терапии блокаторами ФНО, определяли уровень СРБ, а при отсутствии его повышения проводили МРТ крестцово-подвздошных сочленений и в ряде случаев — позвоночника. Следует отметить, что признаки активного воспаления на МРТ удавалось найти даже у пациентов со значительной (10–25 лет) длительностью заболевания и IV стадией сакроилеита.

В ходе лечения не у всех пациентов удалось провести полнотазовую терапию блокаторами ФНО и полный курс лечения. Так, часть пациентов (4 человека) по разным причинам получали только половину расчетной дозы инфликсимаба (2,5 мг/кг). В 50% случаев была проведена индукция ремиссии, т.е. трехкратное инфузионное введение препарата, что было обусловлено высокой

стоимостью терапии. После этого пациенты получали препарат в соответствии с инструкцией по применению, т.е. каждые 8 недель в течение 12 мес. После 12 мес и по настоящее время продолжили лечение 4 пациента, которые получали инфликсимаб 1 раз в 16 недель, а в последние два года — 1 раз в 24 недели.

В процессе лечения у больных существенно увеличилась подвижность позвоночника, грудной клетки. При этом степень восстановления подвижности позвоночника зависела от длительности заболевания: индекса BASMI 0 достигали только пациенты с длительностью заболевания ≤4 лет. Однако в целом на фоне проведения терапии блокаторами ФНО более чем в 2 раза возросло количество пациентов с индексом BASMI 0. Наиболее динамичными были показатели шейной ротации и экскурсии грудной клетки; наиболее торпидными — показатели латеральной и люмбальной флексии, что является подтверждением того, что на поздних стадиях заболевания крайне трудно добиться восстановления подвижности в поясничном отделе позвоночника. У всех больных, получавших блокаторы ФНО, наблюдалось выраженное уменьшение проявлений болевого синдрома, а в 87% случаев был достигнут индекс BASDAI 50.

Полученные нами результаты лечения блокаторами ФНО превышают результаты, полученные в клинических исследованиях, что, предположительно, связано с очень тщательным отбором пациентов для проведения терапии.

В среднем удержание достигнутого эффекта наблюдалось в течение 16 мес. У 30% пациентов оно было коротким — 2–10 мес. Но у 2/3 пролеченных больных отмечали длительный эффект — от 1 до 4 лет. У двоих пациентов с ПсА после проведения индукции ремиссии эффект удерживался в течение 4 лет. Наилучшее удержание достигнутого эффекта наблюдалось у пациентов с периферическим артритом, которые после инфузии блокатора ФНО продолжали принимать стандартную базовую терапию в адекватных терапевтических дозах.

Таким образом, изменение дозового режима в индивидуальном порядке с учетом различных факторов, в том числе финансовых возможностей, позволило провести эффективное лечение тяжелым больным со спондилоартритом, для которых применение биологических препаратов стало последним шансом на возвращение к активному образу жизни. Отмечу, что, по данным FDA, постмаркетинговые изменения доз лекарственных средств, зарегистрированных на протяжении 1980–1999 гг., происходили в 21% случаев. Клинический опыт свидетельствует о том, что в реальной практике оптимальные дозы препаратов нередко зависят от индивидуальных особенностей пациентов, и модификация дозовых режимов не только возможна, но и в ряде случаев необходима, поскольку она всегда осуществляется в пользу больных. Поэтому во всем мире в настоящее время проводятся исследования, в которых изучаются возможности индивидуальных модификаций доз биологических агентов с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

Доклады, в которых обсуждались вопросы, связанные с проведением биологической терапии, продемонстрировали, что в Украине накапливается ценный практический опыт применения иммунобиологических препаратов в ревматологии. Это позволяет надеяться, что в будущем, в условиях страховой медицины, гораздо большее количество украинских пациентов с иммуноопосредованными артритами смогут получать эффективную, высококвалифицированную медицинскую помощь для сохранения высокой социальной активности и трудоспособности.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

RHUA/BIO/0415/0001



Л.В. Хіміон, д.м.н., кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Фармакорезистентність ревматоїдного артриту: предиктори і стратегії подолання

За останні 20 років відбулася справжня революція в лікуванні низки ревматологічних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту (РА). Застосування різних класів препаратів так званої біологічної терапії значно покращує найближчі й віддалені результати лікування хворих, зменшує інвалідизацію та покращує якість життя пацієнтів. У той же час необхідно наголосити, що традиційні, перевірені часом схеми застосування синтетичних базисних препаратів у комбінації з глюкокортикоїдами (ГК) та нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) залишаються також ефективними й актуальними для лікування значної частини хворих.



Л.В. Хіміон

Аналіз результатів, отриманих у великих рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, а також реєстрів, що об'єднують дані щодо ефективності й безпеки лікування хворих на РА із застосуванням різних медикаментозних засобів і схем, дозволив сформулювати такі цілі терапії РА:

- досягнення та підтримка тривалої ремісії;
- досягнення низької активності РА (за неможливості досягнення ремісії).

Важливо відзначити, що досягати мети лікування слід максимально безпечним шляхом, а ремісія має бути не тимчасовим явищем, а стабільним тривалим станом, під час якого максимально зменшується темп руйнування суглобів і підтримується працездатність пацієнта. Окрім того, стало зрозумілим, що патогенетична й клінічна гетерогенність РА потребує зваженого й індивідуального підходу до кожного хворого з метою раннього призначення потенційно ефективного лікування для запобігання швидкому прогресуванню ерозивного процесу в суглобах. Для вирішення цієї проблеми розроблено діагностичні критерії раннього РА, проводяться фармакогенетичні дослідження з метою виявлення генетичних особливостей, які можуть слугувати предикторами відповіді на терапію та розвитку побічних ефектів під час застосування різних медикаментозних засобів у хворих на РА.

Однак на сучасному етапі, за даними різних реєстрів і досліджень, близько третини пацієнтів з РА не досягають ремісії або прийнятно низького рівня активності захворювання, тобто є фармакорезистентними. Визначення предикторів фармакорезистентності й факторів, що впливають на ефективність застосування різних базисних препаратів при РА, є актуальним завданням сучасної ревматології.

Усі фактори, що потенційно впливають на ефективність лікування хворих на РА, можна розподілити на такі групи:

- пов'язані з характеристиками пацієнта — вік, стать, етнічна приналежність, соціально-економічний статус, коморбідність, комплаєнс;
- пов'язані з характеристиками захворювання — тривалість, активність РА, тяжкість перебігу, наявність аутоімунних маркерів (ревматоїдного фактора — РФ, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду — АЦЦП), попереднє застосування препаратів базисної терапії;
- генетичні (загальні, наявність перехресного епітопу; експресія генів MTHFR, BCRP, P-gr, MDR та ін.).

I. Фактори, пов'язані з характеристиками пацієнта.

1. Стать та вік. У низці досліджень показано, що жіноча стать і молодший вік у дебюті РА асоціюються загалом із гіршим результатом лікування (за рентгенологічним прогресуванням і рівнем інвалідизації), що може бути пов'язано як із різницею щодо ефективності медикаментозної терапії, так і з віковими відмінностями стосовно комплаєнсу. Також слід пам'ятати про наявність зв'язку між віком та тривалістю РА.

Встановлено, що кращу відповідь на лікування сульфасалазином мають пацієнти молодого віку.

Дані одного дослідження за участю близько 300 хворих на РА продемонстрували, що мультифармакорезистентні форми захворювання (резистентність до 3 і більше препаратів базисної терапії) частіше траплялись у пацієнтів, які захворіли в ранньому молодому віці.

За результатами аналізу більшості клінічних досліджень встановлено, що жіноча стать асоціюється із загалом гіршою ефективністю базисної терапії РА, хоча за даними деяких досліджень цей факт не підтвердився, що, можливо, пов'язано з відмінностями у віці й гормональному статусі включених до різних груп хворих, що, в свою чергу, могло вплинути на фармакокінетику лікарських засобів.

2. Етнічна приналежність. У декількох дослідженнях показано, що хворі на РА, які належать до азійських етнічних груп, загалом частіше переривають застосування препаратів базисної терапії через недостатню ефективність, ніж особи європейської раси. Таке спостереження має велике значення щодо генералізації результатів рандомізованих клінічних досліджень на різні етнічні групи хворих. Відмінності у формуванні відповіді на лікування РА у осіб, які належать до різних етнічних груп, можна пояснити відмінностями в генетичних механізмах метаболізму ліків; однак слід урахувати і можливий вплив низки соціальних факторів: доступності медичної допомоги, можливості моніторингу небажаних явищ, розуміння схеми прийому й підтримання комплаєнсу при лікуванні, що потребує проведення подальших досліджень.

3. Соціально-економічні фактори. Дані декількох досліджень продемонстрували, що хворі, які мають низький соціально-економічний статус, мають вищий ризик інвалідизації та смертності; в одному дослідженні показано, що низький рівень освіти у пацієнтів асоціюється з нижчим рівнем прихильності до лікування. Таким чином, соціальні чинники слід враховувати при призначенні медикаментозної терапії й проведенні навчання пацієнта, що, можливо, покращить результати лікування.

II. Фактори, пов'язані з характеристиками захворювання.

1. Маркери, які можна визначити на початку захворювання і, таким чином, загалом прогнозувати перебіг артриту й відповідь на медикаментозну терапію.

Встановлено, що більша тривалість РА, попереднє застосування декількох препаратів базисної терапії та гірший функціональний статус є предикторами тяжкого перебігу й недостатньої відповіді на лікування. Зокрема, показано, що найбільш важливим предиктором відповіді на терапію РА загалом є тривалість захворювання: при його тривалості до 1 року >50% пацієнтів мають достатню відповідь на лікування, у той час як при тривалості понад 10 років — лише 35% хворих. Важливо відзначити, що, за даними більшості дослідників, відповідь на застосування метотрексату не залежить від тривалості РА, однак більш пізній початок лікування також асоціюється з гіршим кінцевим результатом, що пов'язано з розвитком незворотних змін у суглобах. Таким чином, обґрунтованим є раннє призначення агресивної терапії РА в рамках вікна терапевтичних можливостей для кращого результату лікування та тривалого збереження функціональної активності хворих.

Показано, що загалом найбільш ефективним є перший курс лікування базисним препаратом (максимально виражене зменшення активності запального процесу і найбільш тривалий прийом лікарського засобу). Повторна ініціація такого ж самого курсу лікування загалом є менш ефективною, тому до наступних курсів найчастіше включають комбінацію базисних препаратів.

Продемонстровано, що застосування базисних лікарських засобів є більш ефективним у випадку їх призначення пацієнтам, у яких не застосовувалася раніше медикаментозна терапія з приводу артриту або які приймали лише НПЗП; застосування базисної терапії після лікування ГК загалом є менш ефективним.

2. Маркери, які є у хворого на момент призначення медикаментозної терапії та які можуть бути предикторами відповіді саме на цей вид базисної терапії.

3. Активність артриту. Результати визначення впливу активності РА на ефективність лікування є досить суперечливими: в одних дослідженнях не виявлено впливу активності запального процесу на початку лікування на результат останнього, в інших показано, що низький рівень активності асоціюється з гіршою відповіддю на медикаментозну терапію. Частково такі відмінності можна пояснити складністю визначення ефективності лікування за наявними шкалами та індексами активності (DAS, SDAI, CDAI та ін.) при низькій початковій активності процесу. При застосуванні біологічних препаратів доведено, що більша кількість припухлих суглобів на початку терапії асоціюється з кращою відповіддю на лікування. Найбільш вірогідно, що активність РА впливає на ефективність медикаментозної терапії, однак цей вплив є варіабельним і залежить від стадії РА та інших характеристик захворювання. Для остаточного визначення впливу активності РА на результати лікування необхідно проведення досліджень із застосуванням стандартизованих і чітко визначених критеріїв як власне активності, так і відповіді на лікування. Також слід враховувати, що існує взаємозв'язок між активністю РА і функціональним станом пацієнта (визначеним, наприклад, за допомогою індексу HAQ), причому зв'язок цей сильніший при ранньому РА, ніж при тривалому артриті, що також впливає на ефективність лікування.

4. Імунологічні маркери (РФ, АЦЦП). Із збільшенням кількості проведених клінічних досліджень зростає й кількість суперечливих даних щодо використання цих факторів як предикторів відповіді на лікування, однак у цілому наявність аутоімунних маркерів РА є предиктором більш тяжкого перебігу артриту і потребує призначення більш агресивної терапії (комбінації синтетичних базисних препаратів, біологічної або комбінованої біологічної і синтетичної терапії). Наявність РФ є предиктором кращої відповіді на застосування деяких біологічних препаратів (ритуксимаб).

У низці досліджень із застосуванням блоаторів ФНП-α показано, що хворі, у яких діагностовано первинну неефективність цих біологічних препаратів (недостатня клінічна ефективність лікування через 12 тиж від початку застосування препарату), мали низький початковий рівень ФНП-α і меншу загальну вираженість запального процесу порівняно з хворими, які демонстрували хорошу первинну відповідь на таке лікування. Показано також, що застосування другого інгібітора ФНП-α загалом є менш ефективним, ніж застосування першого препарату цієї групи (окрім випадків переходу на інший лікарський засіб у зв'язку із вторинною неефективністю першого, що пов'язано з синтезом антитіл до першого препарату).

Показано, що пацієнти з недостатньою відповіддю на адаліумаб, яка не пов'язана з синтезом антитіл, демонструють нижчу відповідь при переході на лікування етанерцептом.

Загалом пацієнти, у яких встановлено недостатню первинну відповідь на застосування інгібітора ФНП, мають ФНП-незалежний варіант РА, отже, застосування інших препаратів-інгібіторів ФНП у такому випадку буде також малоефективним.

Вторинна неефективність препаратів-інгібіторів ФНП може бути пов'язана із формуванням антитіл до лікарського засобу, що найменш частково пригнічується одночасним застосуванням метотрексату (МТ). У разі розвитку антитілозалежної вторинної неефективності інгібіторів ФНП перехід на інший препарат із цієї групи може бути доцільним і ефективним.

III. Генетичні фактори.

На сучасному етапі практично всі клінічні дослідження вивчають фармакогенетику — генетичні відмінності, якими визначається відповідь на лікування (і ефективність, і розвиток небажаних явищ); на отриманих у таких дослідженнях даних базується персоналізована медицина. Найбільш широко вивченим генетичним предиктором відповіді на медикаментозну терапію у хворих на РА є алелі перехресного епітопу (SE) HLA-DRB1. Більшість досліджень стосувались ефективності монотерапії МТ або комбінованої терапії. Встановлено, що SE-позитивні пацієнти краще відповідають на застосування комбінованої терапії, в той час як SE-негативні пацієнти однаково добре відповідають на обидві схеми лікування. Цікаво, що SE-позитивність поєднується з АЦЦП-позитивністю, палінням і розвитком періодонітиту. Окрім того, продемонстровано, що монотерапія МТ, сульфасалазином є менш ефективною у DR4/DR1-позитивних хворих, а проведення агресивної комбінованої терапії у таких пацієнтів дозволяє покращити прогноз.

Резистентність до фармакотерапії частково пов'язана з варіабельністю у системі АТФ-залежних механізмів проникнення й елімінації ліків у клітину-мішень. Ці механізми (так звані помпи) відповідають за утримання в клітині (а отже, забезпечення дії) майже всіх синтетичних базисних препаратів для лікування РА, а також інших ліків (зокрема, протипухлинних препаратів). Активність вищевказаних механізмів визначається експресією низки генів, таких як MDR (ген мультирезистентності), MTHFR, BCRP. Важливо відзначити, що активність АТФ-залежних білків і помп, а також експресія вказаних генів не є сталими величинами, а змінюються під дією інших препаратів і запального процесу. Так, експресія BCRP збільшується під впливом запалення і, можливо, під дією сульфасалазину; експресія P-gr (P-глікопротеїн, один із компонентів механізму елімінації ліків із клітин) пригнічується МТ і такролімусом, мегадозами ГК (пульс-терапія) і підвищується при застосуванні низьких і середніх доз ГК, що диктує необхідність застосування ГК завжди на тлі препаратів базисної терапії і проведення пульс-терапії для «перезавантаження» механізму підтримки високого рівня запального процесу.

Таким чином, подальше ретельне вивчення механізмів, що відповідають за ефективність і безпечність фармакотерапії РА, дозволить із часом створити докладні рекомендації для персоналізованого лікування таких хворих, використовувати максимальний лікувальний потенціал різних медикаментозних засобів і запобігати розвитку небажаних явищ.

Лечение спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, до достижения цели: рекомендации международной рабочей группы

Рекомендации разработаны рабочей группой врачей-экспертов с участием представителей организации пациентов и с учетом результатов систематического обзора литературы. Было разработано 5 общих принципов и 11 рекомендаций, 9 из этих рекомендаций относятся к общему спектру спондилоартритов (SpA) и псориатических артритов (PsA), и только по 2 были разработаны специально для аксиального и периферического SpA, а также PsA. Рабочая группа определила целью лечения достижение ремиссии или, в качестве альтернативы, – низкой активности заболевания.

Общие принципы

По мнению экспертов рабочей группы, некоторые аспекты лечения SpA с точки зрения принципов надлежащей клинической практики являются общепринятыми и формируют основу для более специфических рекомендаций. В связи с этим они были объединены в раздел под названием «Общие принципы». Были разработаны пять принципов, в отношении которых проведено голосование.

А. Цель лечения должна быть основана на совместном решении врача-ревматолога и пациента.

Участие пациента в принятии решения относительно лечения стало обязательным аспектом в оказании медицинской помощи, особенно при лечении хронических заболеваний. Данный факт согласуется с общими правами человека и способствует улучшению взаимопонимания и результата лечения. Пациентов необходимо информировать о целях лечения и возможных вариантах терапии для достижения этих целей. Терапевтические рекомендации должны быть обоснованы с учетом рисков, связанных с лечением и самим заболеванием. Пациенты должны принимать активное участие в дискуссии. Данный тезис поддержан большинством членов рабочей группы. Основным координатором терапевтической стратегии пациентов со SpA является врач-ревматолог. По данным доказательной медицины, при применении аналогичной стратегии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) достигнуто улучшение результатов лечения и прогноза.

В. SpA и PsA имеют мультисистемные клинические проявления, и, при необходимости, лечение скелетно-мышечных и внесуставных проявлений должно осуществляться совместно с другими специалистами (например, дерматологом, гастроэнтерологом, офтальмологом).

Этот пункт разработан с целью информирования пациентов, медицинских работников с незначительным опытом лечения SpA и других представителей сферы обслуживания о необходимости мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с внесуставными проявлениями заболевания. В случае мультиорганного поражения требуется комплексный подход к лечению с привлечением смежных специалистов и, в идеале, основной координирующей ролью врача-ревматолога, особенно при доминировании в клинической картине скелетно-мышечных проявлений.

С. Основная цель лечения пациента со SpA и/или PsA заключается в максимальном повышении долгосрочного связанного со здоровьем качества жизни и активности социальной деятельности посредством контроля признаков и симптомов заболевания, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения развития токсичных явлений и минимизации сопутствующих заболеваний.

На основании данных завершенных исследований были рассчитаны значительные затраты общества в связи с повышением частоты инвалидности, снижения качества жизни и потери трудоспособности у пациентов с аксиальным спондилоартритом (акSpA) и PsA. Этот пункт подчеркивает важность контроля таких симптомов, как боль, структурные изменения (анкилоз), сопутствующие заболевания, а также необходимость сконцентрироваться на совокупности клинических проявлений и осложнений заболевания при определении терапевтической стратегии.

Д. Подавление воспаления, вероятно, играет важную роль в достижении целей лечения.

PsA и SpA – это воспалительные заболевания, и воспаление определяет как симптомы и нарушение функции, так и структурные изменения. Поэтому купирование воспаления имеет ключевое значение для определения прогноза. У многих пациентов прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может купировать симптомы заболевания, нормализовать функциональный статус и, возможно, затормозить прогрессирование структурных изменений в позвоночнике. Воздействие на провоспалительный цитокин, фактор некроза опухоли (ФНО) более эффективно подавляет воспаление, что позволяет купировать симптомы и максимально улучшить функциональный статус. Таким образом, по мнению экспертов

рабочей группы, купирование воспаления обеспечивает наилучший результат лечения. Однако, по данным проведенных исследований, блокирование ФНО не предотвращает прогрессирование структурных изменений при анкилозирующем спондилите (АС). Кроме того, нет доказательств относительно преимущества ремиссии перед низкой активностью заболевания в определении долгосрочного прогноза при SpA и/или PsA. В связи с тем, что данный пункт является наиболее противоречивым, в его определении присутствует термин «вероятно». Этот пункт составляет основу для некоторых последующих индивидуальных рекомендаций.

Е. Лечение до достижения цели посредством оценки активности заболевания и соответствующей коррекции терапии способствует оптимизации краткосрочных и/или долгосрочных результатов.

По данным систематического обзора литературы, у пациентов с АС, которые не достигают заранее поставленных, измеримых терапевтических целей, коррекция лечения позволяет добиться улучшения состояния. Несмотря на то что для пациентов с PsA в этом отношении не получено достоверных данных, по мнению экспертов рабочей группы, они нуждаются в регулярном измерении степени активности заболевания и соответствующих изменениях терапии при персистировании высокой активности заболевания.

При оценке целесообразности вышеизложенных пяти пунктов достаточно разнородная группа экспертов высказывала единое мнение: от 9,1 до 9,7 балла по десятибалльной шкале, что свидетельствует о принципиальной важности определенных подходов в лечении SpA.

Рекомендации

Общие рекомендации

1. Основной целью лечения должно быть достижение клинической ремиссии/отсутствия активности в отношении скелетно-мышечных симптомов (артрит, дактилит, энтезит, аксиальные проявления) с учетом экстраартикулярных проявлений (уровень доказательств (LoE) 5, класс рекомендаций (GoR) D).

До настоящего времени у пациентов с PsA или акSpA не было проведено клинических исследований, посвященных изучению прогрессирования структурных изменений или улучшения функции и/или качества жизни при достижении ремиссии или низкой степени активности. Для PsA и АС разработано определение ремиссии (неактивное заболевание при АС) или минимальной активности заболевания (МАЗ), но в отличие от РА недостаточно исследованы преимущества долгосрочной ремиссии. Также сегодня отсутствует четкое определение ремиссии для внесуставных скелетно-мышечных симптомов, таких как энтезит или дактилит. Кроме того, в настоящее время нет достоверных данных о взаимосвязи ремиссии скелетно-мышечных симптомов с ремиссией кожных проявлений при PsA или кишечных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Формулировка первого пункта в целом отражает недостаточное количество данных доказательной медицины в отношении «основной» цели лечения или расширения понятия «клиническая ремиссия» до менее строгого «неактивное заболевание». Тем не менее недостаток данных и нежелание экспертов рабочей группы сформулировать более четкое определение данного пункта не должны быть ошибочно истолкованы как неопределенность экспертов рабочей группы относительно необходимости полного купирования симптомов периферического артрита и аксиальных проявлений при лечении пациентов. Наоборот, рабочая группа считает подобный подход наиболее важным для достижения краткосрочных результатов лечения и долгосрочного исхода. Именно поэтому данное определение было представлено в качестве первой рекомендации. Важно, что согласно определению рабочей группы термины «ремиссия»/«неактивное заболевание» относятся к скелетно-мышечным проявлениям SpA, а не к экстраспинальным и внесуставным проявлениям, хотя в последней части этого пункта четко указано, что

не стоит пренебрегать ими при определении терапевтической тактики. После нескольких раундов обсуждения 83% участников согласились с формулировкой этого пункта, и убедительность рекомендации составила 9,5±0,9.

2. Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с текущими клиническими проявлениями заболевания (LoE: 5, GoR: D).

Ввиду гетерогенности клинических проявлений при SpA определение терапевтической тактики должно проводиться индивидуально в зависимости от текущих клинических проявлений заболевания. Необходимо учитывать те случаи, когда экстраартикулярные проявления превалируют над скелетно-мышечными. Данные доказательной медицины в отношении этой рекомендации отсутствуют. В составе рабочей группы за принятие указанной рекомендации проголосовали 87% участников, убедительность рекомендации составила 9,3±1,0.

3. Клиническая ремиссия/неактивное заболевание определяется как отсутствие клинических и лабораторных признаков значительной воспалительной активности болезни.

Этот пункт разработан в качестве уточнения к пункту 1 для определения понятия «ремиссия». В идеале ремиссия воспалительного ревматического заболевания включает отсутствие его признаков и симптомов, максимальное улучшение физической функции и отсутствие прогрессирования структурных изменений. Для пациентов с РА существуют данные доказательной медицины о согласованном развитии этих трех составляющих ремиссии, в отношении АС и PsA такие данные в настоящее время отсутствуют. Тем не менее доказано, что при PsA прогрессирование рентгенологических изменений в суставах коррелирует с количеством припухших суставов и дактилитом. Данный факт позволяет предположить, что клиническая ремиссия может остановить прогрессирование структурных изменений. Для АС подобные доказательства не получены, поскольку формирование новых синдесмофитов наблюдалось даже у пациентов с клинической ремиссией на фоне терапии ингибиторами ФНО и происходило в отсутствие признаков воспаления согласно данным МРТ. С другой стороны, повышение острофазовых показателей ассоциировалось с прогрессированием структурных изменений при АС. Кроме того, функциональный статус и качество жизни зависят от клинических проявлений при SpA. В связи с этим рабочая группа сформулировала данное определение ремиссии. Определение полной или частичной ремиссии разработано для АС с использованием индекса активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS). Для PsA критерии ремиссии окончательно не установлены. Несмотря на то что при PsA большинство комбинированных индексов оценки активности заболевания заимствованы из таковых для РА и только один специфичный для PsA комбинированный индекс оценки активности болезни недавно был валидирован, четкие критерии активности заболевания до настоящего времени не определены. Важно отметить, что термин «значительный» был добавлен специально и указывает на то, что наличие незначительной остаточной активности, в частности болезненного сустава или остаточной припухлости при отсутствии болезненности, или остаточной аксиальной боли, которая не связана с воспалением, будет соответствовать понятию ремиссии. С другой стороны, необходимо более строгое определение ремиссии, которое не позволит значительную остаточную активность заболевания, например наличие нескольких припухших суставов или выраженной боли в спине, даже при «драматическом» улучшении на фоне терапии, рассматривать как ремиссию. Термин «клиническая ремиссия» указывает на то, что в настоящее время использование клинических показателей для определения ремиссии предпочтительнее, чем рентгенологических. В связи с этим необходимо отметить, что МРТ позволяет визуализировать воспаление при АС, и отсутствие воспаления может быть расценено как ремиссия. Однако взаимосвязь между клинической и рентгенологической ремиссией нуждается в изучении. За принятие данной рекомендации проголосовали 83% участников рабочей группы, а убедительность составила 9,0±1,4.

4. Альтернативная цель лечения может включать низкую/минимальную активность заболевания (LoE: 5; GoR: D).

Хотя ремиссия (неактивное заболевание) является идеальной целью в клинической практике, она может быть

труднодостижимой для многих пациентов, особенно при значительной длительности заболевания. У пациентов с длительным течением акСпА меньше шансов достичь частичной ремиссии по сравнению с пациентами на ранней стадии заболевания. Таким образом, хотя ремиссия является главной и идеальной целью, низкая активность заболевания может быть полезной альтернативой по мнению рабочей группы, поскольку она предполагает, что функциональный статус и качество жизни не могут быть намного хуже, чем при ремиссии, а прогрессирование структурных изменений будет минимальным или отсутствовать. Как и указано в данном пункте, низкая активность заболевания может также считаться «минимальной активностью заболевания», при которой возможно наличие незначительных остаточных признаков и симптомов, что отличает это состояние от неактивного заболевания. Важно отметить, что при сохранении умеренной активности заболевания необходимо проводить коррекцию лечения. Необходимы дальнейшие исследования с целью получения информации о необходимом временном интервале для достижения терапевтической цели. По данным клинических исследований, пациенты с АС достигали максимального улучшения в отношении всех показателей, включая частичную ремиссию ASAS, в период от 12-й до 24-й недели. Аналогичные данные получены при ПсА. Соответственно, период, необходимый для достижения терапевтической цели, включающей низкий уровень активности заболевания или ремиссию, не должен превышать 6 месяцев, но при отсутствии значительной позитивной динамики в течение первых 3 месяцев терапии рекомендуется проводить коррекцию лечения. Были разработаны и опубликованы дефиниции степеней активности по индексу ASDAS, дано определение частичной ремиссии по ASAS, впервые разработано и внедряется в клинических исследованиях определение

минимальной активности заболевания для ПсА. Необходимо проведение дополнительных исследований в этой области, особенно для ПсА и периферического СпА. Этот пункт был одобрен 79% участников, убедительность рекомендации составила 9,4±0,9.

5. Активность заболевания следует оценивать с учетом клинических признаков и симптомов, а также уровня белков острой фазы воспаления (LoE: 5, GoR: D).

Согласно общепринятому мнению воспалительные симптомы со стороны позвоночника недоступны для диагностики при объективном осмотре в отличие от воспаления периферических суставов, поэтому активность заболевания при акСпА оценивается с помощью комбинированного индекса активности анкилозирующего спондилита (BASDAI), который включает оценку интенсивности симптомов болезни только пациентом. Тем не менее, это воспалительное заболевание, в патогенезе которого принимают участие различные воспалительные клетки и цитокины. Блокада ФНО — одно из основных современных направлений лечения акСпА, что способствует уменьшению интенсивности симптомов и может замедлить прогрессирование структурных изменений. Блокаторы ФНО в наибольшей степени эффективны у пациентов с повышением уровня острофазовых показателей, что в дальнейшем может оказывать влияние на прогрессирование формирования синдесмофитов. Следовательно, для получения целевого результата лечения оценку активности заболевания во время курса терапии и длительного последующего наблюдения необходимо проводить с учетом клинических аспектов заболевания и уровня острофазовых показателей. Эти показатели можно оценивать по отдельности, определяя показатель BASDAI и уровень С-реактивного белка, или использовать комбинированный показатель, например ASDAS. В то же время ПсА является воспалительным и потенциально

деструктивным суставным заболеванием, поэтому оценку его активности необходимо проводить с использованием суставных индексов и серологических маркеров воспалительного ответа, которые входят в состав комбинированных индексов оценки активности болезни, заимствованных из таковых для РА, но применяемых для оценки ПсА, — DAS (оценка активности болезни), DAS28 (оценка активности болезни с учетом 28 суставов), SDAI (упрощенный индекс активности), общей оценки активности заболевания. Данный пункт не связан с системными проявлениями СпА, он подразумевает исключительно костно-мышечные симптомы. Для учета системных проявлений необходимы другие системы оценки, которые согласно рекомендациям EULAR по лечению ПсА следует проводить в сотрудничестве со смежными специалистами. Этот пункт был одобрен 97% участников, убедительность рекомендации составила 9,4±1,1.

6. Выбор метода оценки активности заболевания и определение цели лечения необходимо осуществлять с учетом наличия сопутствующих заболеваний, других факторов и риска развития побочных реакций при приеме лекарственных средств (LoE: 5; GoR: D).

Пациенты с хроническими костно-мышечными болезнями часто страдают сопутствующими заболеваниями, которые (1) могут иметь причинно-следственную связь с основным заболеванием (воспалительные заболевания кишечника, увеит или псориаз), (2) могут возникать вследствие хронического воспаления (сердечно-сосудистые болезни), (3) развиваются как осложнения лекарственной терапии (язвенная болезнь желудка или инфекции) или (4) могут случайно возникнуть одновременно с основным заболеванием. Наличие коморбидности может влиять на терапевтическую тактику, поскольку риск обострения сопутствующей патологии может превысить пользу при интенсивной терапии скелетно-мышечных проявлений для достижения поставленной цели лечения. Кроме того, при определенных обстоятельствах может измениться выбор методов оценки для последующего наблюдения. Например, наличие сопутствующего заболевания, которое влияет на уровень боли или острофазовых показателей, может оказать воздействие на результат оценки активности болезни. Также при приеме лекарственных средств, применение которых влияет на уровень острофазовых показателей независимо от клинических результатов лечения СпА, возможно, необходимо изменить метод или индекс оценки активности болезни, содержащий белки острой фазы (СОЭ, СРБ). Поэтому этот пункт касается применения определенных показателей активности заболевания. Эта рекомендация была одобрена 97% участников рабочей группы, убедительность составила 9,4±1,0.

7. После достижения цели в идеале ее следует удерживать в течение всего периода заболевания (LoE: 5; GoR: D).

Хорошо известно, что при достижении целевого уровня активности заболевания (ремиссия/низкая активность) его необходимо удерживать в течение всего последующего наблюдения, поскольку обострение заболевания может снова привести к снижению качества жизни и инвалидности. Существуют данные, что прием НПВП по требованию в отличие от регулярного приема препаратов данной группы ассоциируется с прогрессированием рентгенологических изменений при АС, а прекращение приема блокаторов ФНО приводит к обострению АС и ПсА. Хотя существующий консенсус не содержит отдельных рекомендаций по лечению определенными препаратами, а сосредоточен на общей стратегии, эксперты рабочей группы подчеркивают важность удержания достигнутого целевого терапевтического эффекта и не рекомендуют прекращать эффективное лечение с учетом имеющихся данных доказательной медицины. Однако в настоящее время накоплено недостаточно данных в отношении влияния снижения дозы или увеличения интервалов между курсами лечения на удержание надлежащего клинического эффекта. Рекомендация была одобрена 90% участников, ее убедительность составила 9,4±0,8.

8. Пациент должен быть надлежащим образом проинформирован и вовлечен в дискуссию о цели лечения, а также рисках и преимуществах терапевтической стратегии, необходимой для достижения этой цели (LoE: 5, GoR: D)

Хотя это положение уже было частично освещено в общих принципах, необходимо рассмотреть данный вопрос в контексте актуальных рекомендаций, подчеркнув тем самым важность взаимодействия между медицинскими работниками и пациентами по всем аспектам: определение и согласование цели лечения, обсуждение доступной терапии и ее длительности для достижения этой цели, а также определение пользы и возможных рисков рекомендованного лечения; учет совокупности клинических проявлений заболевания (включая экстрастигмальные и экстраартикулярные проявления) и сопутствующей патологии. Этот пункт также подразумевает необходимость обсуждения последующих этапов лечения в случае неэффективности предыдущей терапии,

Продолжение на стр. 70.

Таблица. Рекомендации по лечению до достижения цели при всех формах спондилоартритов			
Общие принципы	LoE	GoR	SoR
A. Цель лечения должна быть основана на совместном решении врача-ревматолога и пациента	5	D	9,7±0,8
B. СпА и ПсА имеют мультисистемные клинические проявления, и, при необходимости, лечение скелетно-мышечных и внесуставных проявлений должно осуществляться совместно с другими специалистами (например, дерматологом, гастроэнтерологом, офтальмологом)	5	D	9,5±0,92
C. Основная цель лечения пациента с СпА и/или ПсА заключается в максимальном повышении долгосрочного связанного со здоровьем качества жизни и активности социальной деятельности посредством контроля признаков и симптомов заболевания, предотвращения структурных повреждений, нормализации или сохранения функции, предупреждения развития токсичных явлений и минимизации сопутствующих заболеваний	5*	D	9,6±0,67
D. Подавление воспаления, вероятно, играет важную роль в достижении целей лечения	5*	D	9,1±1,04
E. Лечение до достижения цели посредством оценки активности заболевания и соответствующей коррекции терапии способствует оптимизации краткосрочных и/или долгосрочных результатов	5*	D	9,2±1,11
Рекомендации			
Общие пункты для всех форм СпА			
1. Основной целью лечения должна быть клиническая ремиссия/отсутствие активности в отношении скелетно-мышечных симптомов (артрит, дактилит, энтезит, аксиальные проявления) с учетом экстраартикулярных проявлений	5*	D	9,5±0,77
2. Цель лечения должна быть индивидуализирована в соответствии с текущими клиническими проявлениями заболевания	5	D	9,3±1,03
3. Клиническая ремиссия/неактивное заболевание определяется как отсутствие клинических и лабораторных признаков значительной воспалительной активности болезни	5	D	9,0±1,41
4. Низкая/минимальная степень активности может быть альтернативной целью лечения	5*	D	9,4±0,91
5. Активность заболевания должна быть определена с учетом основных клинических признаков и симптомов, а также маркеров воспаления	5*	D	9,4±1,14
6. Выбор метода оценки активности заболевания и определение цели лечения необходимо осуществлять с учетом наличия сопутствующих заболеваний, других факторов и риска развития побочных реакций при приеме лекарственных средств	5	D	9,4±1,02
7. После достижения цели в идеале ее следует удерживать в течение всего периода заболевания	5*	D	9,4±0,76
8. Пациент должен быть надлежащим образом проинформирован и вовлечен в дискуссию о цели лечения, а также рисках и преимуществах терапевтической стратегии, необходимой для достижения этой цели	5	D	9,8±0,50
9. В дополнение к оценке активности заболевания при принятии клинических решений необходимо учитывать структурные изменения, функциональные нарушения, экстраартикулярные проявления, сопутствующие заболевания и лекарственные осложнения	5	D	9,5±0,81
Специальные пункты для отдельных субтипов спондилоартрита			
Аксиальный спондилоартрит (включая анкилозирующий спондилит)			
10. Использование валидированных комбинированных индексов оценки активности заболевания, таких как BASDAI, в сочетании с определением острофазовых показателей или ASDAS (шкала оценки активности анкилозирующего спондилита) с или без измерения функционального индекса BASFI должно регулярно осуществляться и документироваться в условиях рутинной клинической практики для определения тактики лечения; частота измерений зависит от степени активности заболевания	5	D	9,3±0,95
11. Другие факторы, такие как аксиальное воспаление по данным МРТ, рентгенологическое прогрессирование, периферические скелетно-мышечные и экстраартикулярные проявления, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении целей лечения	5*	D	9,3±0,80
Периферический спондилоартрит			
10. В рамках рутинной клинической практики с целью определения терапевтической тактики необходимо регулярно учитывать и документировать количественные индексы оценки активности заболевания, которые отражают индивидуальные особенности течения скелетно-мышечных проявлений у пациента (артрит, дактилит, энтезит); частота измерений зависит от степени активности заболевания	5	D	9,3±0,85
11. Другие факторы, такие как аксиальные и экстраартикулярные проявления, данные радиологических методов исследования, изменения функции/качества жизни, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении терапевтической тактики	5	D	9,4±0,78
Псориатический артрит			
10. В рамках рутинной клинической практики с целью определения терапевтической тактики необходимо регулярно учитывать и документировать количественные индексы оценки активности заболевания, которые отражают индивидуальные особенности течения скелетно-мышечных проявлений у пациента (артрит, дактилит, энтезит, аксиальные проявления); частота измерений зависит от степени активности заболевания; также необходимо учитывать кожные проявления	5	D	9,4±0,78
11. Другие факторы, такие как аксиальные и экстраартикулярные проявления, данные радиологических методов исследования, изменения функции/качества жизни, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении терапевтической тактики	5	D	9,3±1,00
* возможность наличия для этого пункта косвенных данных, полученных в результате поиска литературы, которые, тем не менее, недостаточны для более высокого уровня доказательств. Примечание: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита; BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – Батский индекс функциональных нарушений при анкилозирующем спондилите; GoR – класс рекомендаций; LoE – уровень доказательств; SoR – убедительность рекомендации (уровень согласия).			

Лечение спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, до достижения цели: рекомендации международной рабочей группы

Продолжение. Начало на стр. 68.

таких как увеличение доз или замена лекарственных препаратов. В связи с этим дополнительные преимущества могут иметь образовательные программы для пациентов или буклеты с необходимой информацией о заболевании. Этот пункт одобрили 81% участников, убедительность рекомендации составила $9,8 \pm 0,5$.

9. В дополнение к оценке активности заболевания при принятии клинических решений необходимо учитывать структурные изменения, функциональные нарушения, экстраартикулярные проявления, сопутствующие заболевания и лекарственные осложнения.

Этот пункт посвящен аспектам определения тактики лечения. Хотя последняя часть этих рекомендаций указывает на важность регулярного осмотра и оценки активности заболевания с помощью соответствующих методов (см. пункты 5 и 6), при определении терапевтической тактики в первую очередь необходимо принимать во внимание результаты дополнительных методов обследования, в частности радиологических (особенно структурных изменений при ПсА), функциональный статус и наличие внесуставных проявлений, в том числе энтезитов и дактилитов. Это важный аспект, поскольку терапевтические подходы к лечению ПсА будут различаться в зависимости от наличия или отсутствия энтезитов. Кроме того, органы поражения, такие как поражение легких, аортит, кишечные или кожные проявления, а также увеит, могут потребовать привлечения смежных специалистов (см. общий принцип В). В частности, увеиты могут наблюдаться при различных СпА и отражать активность заболевания. Воспалительное заболевание кишечника и псориатическое поражение кожи могут рассматриваться как сопутствующие расстройства, которые не коррелируют строго с интенсивностью и наличием скелетно-мышечных проявлений. В этом пункте повторно упоминается о рисках лекарственных осложнений и коморбидности в контексте лечения; ранее они упоминались в аспекте выбора показателей и индексов для оценки активности заболевания (см. пункт 6) и в отношении предоставляемых пациенту обучающих материалов (см. пункт 8). Этот пункт получил 100% голосов, убедительность рекомендации составила $9,5 \pm 0,8$.

Рекомендации для отдельных нозологических форм

Как указано выше, пункты 10 и 11 были сформулированы специально для акСпА, ПсА и периферического СпА с учетом различий между определенными характеристиками различных спондилоартритов.

Аксиальный СпА (включая АС)

10. Использование валидированных комбинированных индексов оценки активности заболевания, таких как BASDAI, в сочетании с определением острофазовых показателей или ASDAS (шкала оценки активности анкилозирующего спондилита) с или без измерения функционального индекса BASFI должно регулярно осуществляться и документироваться в условиях рутинной клинической практики для определения тактики лечения; частота измерений зависит от степени активности заболевания.

Этот пункт расширяет объем рекомендаций 5 и 9. Он содержит методы оценки активности заболевания, которые были неоднократно валидированы и уже применяются в текущих клинических исследованиях. В соответствии с рекомендацией 5 при использовании BASDAI также необходимо определять уровень острофазовых показателей (СРБ и СОЭ). ASDAS уже является комбинированным индексом, который включает эти компоненты. Кроме того, данный пункт предполагает применение определенного метода оценки функционального статуса, но допускает при этом использование и других валидированных показателей. В случае высокой активности заболевания кратность обследования должна быть более частой в сравнении с таковой при неактивном заболевании/ремиссии. Также данный пункт предусматривает необходимость регистрации результатов оценки активности заболевания в медицинской документации. Этот пункт был одобрен 88% участников рабочей группы, убедительность рекомендации составила $9,3 \pm 1,0$.

11. Другие факторы, такие как аксиальное воспаление по данным МРТ, рентгенологическое прогрессирование, периферические скелетно-мышечные и экстраартикулярные проявления, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении целей лечения.

Этот пункт является расширенным вариантом пункта 9, но специфически содержит метод МРТ как высокодостоверный инструментальный метод обследования с целью потенциального последующего наблюдения акСпА. Таким

образом, неаксиальные проявления заболевания не только влияют на терапевтические подходы, но и должны учитываться при постановке целей лечения. За эту рекомендацию проголосовали 88% участников, убедительность рекомендации составила $9,3 \pm 0,8$.

Периферический СпА

10. В рамках рутинной клинической практики с целью определения терапевтической тактики необходимо регулярно учитывать и документировать количественные индексы оценки активности заболевания, которые отражают индивидуальные особенности течения скелетно-мышечных проявлений у пациента (артрит, дактилит, энтезит); частота измерений зависит от степени активности заболевания.

Этот пункт не только является расширенным изложением пункта 5, но и специально составлен для периферических СпА, таких как реактивный артрит, артриты, связанные с ВЗК, или «недифференцированный» периферический СпА. Методы оценки активности болезни доступны и валидированы для артрита. Также существуют методы оценки активности дактилита и энтезита, которые изначально были разработаны не для периферического СпА, а в большей степени для ПсА или АС. Несмотря на то что эти методы не валидированы для периферического СпА, их использование в клинической практике, возможно, будет полезным до получения других доказательств. Данный пункт также предполагает необходимость регистрации результатов оценки активности болезни в медицинской документации. Он был одобрен 100% участников, убедительность рекомендации составила $9,3 \pm 0,9$.

11. Другие факторы, такие как аксиальные и экстраартикулярные проявления, данные радиологических методов исследования, изменения функции/качества жизни, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении терапевтической тактики.

Этот пункт повторяет и расширяет пункт 9, он получил 100% одобрение; убедительность рекомендации составила $9,4 \pm 0,8$.

Псориатический артрит

10. В рамках рутинной клинической практики с целью определения терапевтической тактики необходимо регулярно учитывать и документировать количественные индексы оценки активности заболевания, которые отражают индивидуальные особенности течения скелетно-мышечных проявлений у пациента (артрит, дактилит, энтезит, аксиальные проявления); частота измерений зависит от степени активности заболевания; также необходимо учитывать кожные проявления.

Этот пункт специфически сконцентрирован на поражении кожи, что наблюдается как при аксиальном, так и при периферическом СпА. Кроме того, в дополнение к оценке артрита, дактилитов и энтезитов в этот пункт была включена оценка аксиальных проявлений заболевания. Также содержится напоминание о необходимости документирования учета результатов различных оценок и целей лечения. Очевидно, что пациенты с высокой активностью заболевания должны чаще посещать врача — 1 раз в 1–3 мес, тогда как при низкой активности заболевания или ремиссии — 1 раз в 6–12 мес. Кроме того, необходимо учитывать кожные проявления. Результат голосования: «за» — 92% голосов, убедительность рекомендации — $9,4 \pm 0,8$.

11. Другие факторы, такие как аксиальные и экстраартикулярные проявления, данные радиологических методов исследования, изменения функции/качества жизни, как и коморбидность, могут приниматься во внимание при определении терапевтической тактики.

Как и для других разделов, этот пункт является расширенным изложением предшествующего пункта и пункта 9, снова указывая на важность учета коморбидности, наличия аксиальных и периферических симптомов ПсА при выборе тактики лечения. Данный пункт принят единогласно, убедительность рекомендации составила $9,3 \pm 1,0$.

Согласно данным заключительного анонимного голосования среди членов рабочей группы относительно влияния на указанный документ поддержки фармацевтических компаний был получен результат $0,4 \pm 1,3$ (0 означает отсутствие и 10 — наличие очень большого воздействия), что свидетельствует о минимальном воздействии.

Smolen J.S., Braun J., Dougados M. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014 Jan; 73 (1): 6–16.

Статья доступна по ссылке: <http://ard.bmj.com/> on April 22, 2015

Комментарий специалиста

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елена Алексеевна Гармиш.



— Комментируя рекомендации по лечению спондилоартрита, в целом необходимо отметить, что они составлены в несколько непривычном для нашей системы здравоохранения формате. Данные рекомендации сосредоточены на вопросах общей терапевтической стратегии у пациента с хроническим воспалительным заболеванием суставов на протяжении всей жизни и не содержат конкретной информации относительно отдельных лекарственных препаратов и длительности их применения. Они не могут являться основой для

локальных протоколов по оказанию стационарной и амбулаторной помощи пациентам с конкретной нозологической формой. Однако этот комплекс рекомендаций впервые акцентирует внимание на необходимости создания целостной, индивидуальной и пожизненной стратегии лечения пациента с воспалительным заболеванием суставов, желательно под руководством одного и того же врача. Это важный шаг в формировании ментальности медицинской и, в частности, ревматологической общественности, в отношении перехода от эпизодического лечения «от обострения до обострения» к стабильной непрерывной терапии с целью предупреждения потери функции и трудоспособности. Наиболее важным и трудновыполнимым в наших условиях, с моей точки зрения, является необходимость регулярного проведения непривычных для локальной практики методов обследования, таких как учет индексов BASDAI, BASMI, BASFI и других. Для внедрения такого подхода необходимы неоднократные обучающие семинары для врачей ревматологов, терапевтов и специалистов по семейной медицине, а также пересмотр стандартных процедур и времени их выполнения по служебной инструкции врача поликлиники. Второй, не менее важный вопрос — регистрация полученных данных и их доступность для других специалистов через значительный промежуток времени. На сегодня отсутствует централизованная электронная система регистрации медицинских данных. История болезни и амбулаторная карта хранятся в разных местах и через 10–20 лет зачастую недоступны тому специалисту, к которому обращается пациент в настоящее время. Общепринятый выписной эпикриз, как правило, не содержит информации о состоянии функции позвоночника, количестве пораженных суставов, степени рентгенологической деструкции, а также данных анамнеза о проводимой терапии и причинах ее отмены. Необходимо планомерно осуществлять внедрение новых методов оценки активности болезни на первичном и вторичном уровне оказания медицинской помощи, так как в специализированное ревматологическое отделение пациенты могут попадать один раз в несколько лет.

Наиболее простым в использовании является индекс BASDAI, который не требует дополнительных затрат времени и оборудования. Заполнить данный опросник может любой пациент, ожидающий поликлинического приема.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) представляет собой комбинированный индекс оценки активности заболевания, который вычисляется по 10-балльной шкале на основании ответов пациентов на 6 вопросов. Индекс был впервые опубликован в 1994 г., первая буква в названии индекса обозначает название английского города Bath, где он был разработан.

Пациент оценивает симптомы в течение последних 7 дней:

- 1) Как бы Вы расценили уровень общей слабости, утомляемости?
- 2) Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах?
- 3) Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов)?
- 4) Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них?
- 5) Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания?
- 6) Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания?

Значение индекса вычисляется по следующей формуле:

$$\frac{1+2+3+4+(5+6/2)}{5}$$

По мнению большинства международных экспертов, которые разрабатывали данный индекс, счет >4 определяет высокую активность АС и СпА.

В заключение — короткий комментарий относительно прогрессирования структурных изменений в позвоночнике.

До 2014 г. способность замедлять рентгенологическое прогрессирование, по данным РКИ, была доказана только для препаратов из группы НПВП. В 2014 г. впервые были опубликованы результаты 8- и 12-летнего наблюдения пациентов с АС, где была продемонстрирована способность блокаторов ФНО замедлять костеобразование (синдесмофиты, анкилоз). При этом больные без рентгенологических изменений в исходе не имели прогрессирования в течение 5 лет последующего наблюдения.

Необходимо проведение дальнейших исследований по влиянию имплементации данных рекомендаций на прогноз, качество жизни и трудоспособность пациентов со спондилоартритами.

Дайджест

У пациентов с псориатическим артритом голимумаб замедляет радиографическое прогрессирование заболевания: результаты нового анализа исследования GO-REVEAL

Целью нового анализа исследования GO-REVEAL было оценить отдаленные исходы у пациентов с псориатическим артритом, которые достигли или не достигли минимальной активности заболевания (МАЗ) на протяжении 5 лет терапии голимумабом.

Методы. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы GO-REVEAL после завершения 24 нед плацебо-контролируемой терапии голимумабом препарат назначался в открытом режиме в дозе 50/100 мг длительностью до 5 лет. МАЗ определяли как наличие $\geq 5/7$ критериев (≤ 1 отекший сустав, ≤ 1 болезненный сустав, индекс PASI ≤ 1 , боль по оценке пациента ≤ 15 , общая активность заболевания ≤ 20 , оценка по шкале HAQ-DI $\leq 0,5$ и ≤ 1 болезненная точка энтезита).

Результаты. Лечение голимумабом привело к значительно более высокой частоте достижения МАЗ по сравнению с больными, рандомизированными на прием плацебо после 14 нед (23,5 vs 1,0%; $p < 0,0001$), 24 нед (28,1 vs 7,7%; $p < 0,0001$) и 52 нед (42,4 vs 30,2%; $p = 0,037$). В целом МАЗ достигалась не менее 1 раза примерно у 50% пациентов, получавших голимумаб. Независимо от рандомизации в ту или иную группу достижение МАЗ на ≥ 3 и ≥ 4 последовательных визитах ассоциировалось со значительным замедлением радиографического прогрессирования и более выраженным улучшением критериев МАЗ, что позволило оценить физическую функцию (HAQ-DI) и общую активность заболевания после 256 нед по сравнению с пациентами, не достигшими МАЗ. Логистический регрессионный анализ показал, что повышение исходной оценки HAQ-DI на 1 балл ассоциировалось с достоверно более низкой вероятностью достижения МАЗ при ≥ 3 (отношение шансов – ОШ – 0,514; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,321–0,824; $p = 0,006$) и ≥ 4 (ОШ 0,480; 95% ДИ 0,290–0,795; $p = 0,004$) последовательных визитов.

Выводы. У пациентов с псориатическим артритом, достигших МАЗ в ответ на терапию голимумабом, значительно замедляется радиографическое прогрессирование заболевания и улучшаются функциональные исходы.

Kavanaugh A., van der Heijde D., Beutler A. et al. Patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy demonstrate less radiographic progression: Results through 5 years of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Mar 16.

Сравнительная эффективность голимумаба, инфликсимаба и адалимумаба при язвенном колите

Целью метаанализа было сравнить эффективность инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба в лечении среднетяжелого и тяжелого активного язвенного колита.

Методы. С помощью систематического поиска литературы идентифицировали рандомизированные контролируемые исследования. В итоге в метаанализ включили 1 испытание с голимумабом и по 2 клинических исследования с инфликсимабом и адалимумабом. Оценивались следующие исходы: клинический ответ, клиническая ремиссия, заживление слизистой, стойкий клинический ответ и стойкая клиническая ремиссия.

Результаты. После индукционной терапии существенные различия между голимумабом и адалимумабом или между голимумабом и инфликсимабом отсутствовали. Инфликсимаб статистически значимо превосходил адалимумаб по всем клиническим исходам. Голимумаб и инфликсимаб обладали одинаковой эффективностью в достижении клинической ремиссии и поддержании стойкой клинической ремиссии, в то время как адалимумаб в отношении последней статистически не отличался от плацебо. Голимумаб и инфликсимаб также обеспечивали сопоставимую частоту достижения клинического ответа, поддержания стойкого клинического ответа и заживления слизистой. Голимумаб 50 и 100 мг достоверно превосходил адалимумаб в отношении клинического ответа и стойкого клинического ответа, а голимумаб

100 мг также был лучше адалимумаба по частоте заживления слизистой.

Выводы. Результаты метаанализа показали, что инфликсимаб статистически значимо превосходит адалимумаб после индукционной терапии, а голимумаб достоверно эффективнее адалимумаба в отношении стойких клинических исходов.

Thorlund K., Druyts E., Toor K., Mills E.J. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar 12; 1-8.

Предикторные факторы эффективности голимумаба у пациентов с ревматоидным артритом

Целью настоящего исследования было изучить предикторные факторы, связанные с клинической эффективностью и радиографическим

прогрессированием после 24 нед терапии, посредством анализа сывороточных уровней фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина-6 (IL-6), а также исходных характеристик у пациентов с ревматоидным артритом.

Методы. Концентрации TNF и IL-6 в сыворотке определяли каждые 4 нед на протяжении 24 нед у 47 пациентов, получавших голимумаб. Кроме того, при включении в исследование оценивали активность заболевания с помощью индексов DAS28-CRP и SDAI. Радиографическое прогрессирование оценивали у 29 больных посредством шкалы vdH-S. Множественный регрессионный анализ, связанный с оценками DAS28-CRP и vdH-S, проводили с учетом исходных характеристик пациентов и сывороточных концентраций матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3), TNF и IL-6.

Результаты. Начиная с 4-й недели терапии оценки DAS28-CRP и SDAI значительно снижались по сравнению с исходными, и эта динамика сохранялась до 24-й недели. Уровни TNF существенно не изменились, однако концентрации IL-6 достоверно снизились с 4-й по 8-ю неделю. Множественный регрессионный анализ показал,

что длительность заболевания и сывороточные уровни MMP-3 статистически значимо ассоциировались с оценкой DAS28-CRP после 24-й недели. Радиографическое прогрессирование, в свою очередь, достоверно коррелировало с продолжительностью заболевания в отношении эрозии кости и сужения суставной щели. В то же время уровни TNF и IL-6 не проявляли статистически значимой связи с оценкой DAS28-CRP и радиографическим прогрессированием.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ревматоидным артритом, получающих голимумаб, значительное снижение сывороточных уровней IL-6, MMP-3 и длительность заболевания являются достоверными предикторами активности заболевания.

Kanbe K., Chiba J., Inoue Y. et al. Predictive factors related to the efficacy of golimumab in patients with rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2015 Feb 19; 8: 25-32.

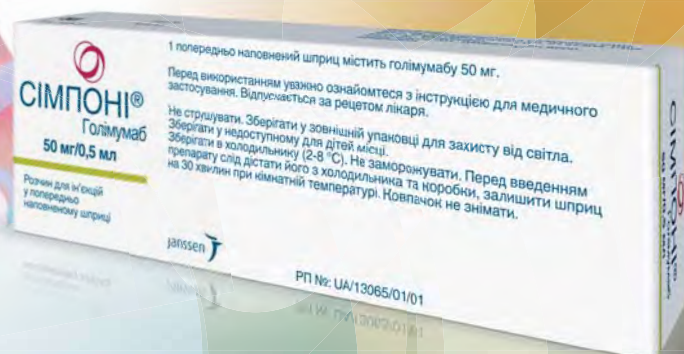
Подготовил **Алексей Терещенко**

RHUA/BIO/0415/0002

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ

СИМПОНИ®
Голімумаб

- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



Коротка інструкція для медичного застосування препарату СИМПОНИ®

Лікарські і клінічні ознаки. Дієта речовина 1 попередньо наповнений шприц або 1 попередньо наповнена рука містить: голімумабу 50 мг в 0,5 мл; допоміжні речовини: сорбітол (E420), L-гістидин, L-гістидину моногідрату моногідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій 50 мг/0,5 мл у попередньо наповненому шприці з пристроєм UltraSafe № 1 та № 3 або у попередньо наповненому рукаві з пристроєм UltraSafe № 1 та № 3.

Код АТС. Інгибітори фактору некрозу пухлин альфа (TNF-α), L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СИМПОНИ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається неадекватна відповідь на терапію DMARD, з тощо часу непереносимості;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Псориатичний артрит. СИМПОНИ®, у якості монотерапії або в комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псориатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь на терапію DMARD. Анкілозуючий спонділіт. СИМПОНИ® показаний для лікування такого активного анкілозуючого спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася неадекватна відповідь на традиційну терапію.

Спосіб застосування та дози. Призначати по 50 мг шпінном підшкірній ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Побічна дія. Найбільш серйозні побічні реакції, про які повідомлялося, включаючи серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, навізанні грибка) та опортуністичні інфекції, дисеміновані поранення, лімфому, реактацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (включаючи синдром Шегера) та гематологічні реакції.

Сторони повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Протипоказання. Підвищені чутливості до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Памірна або тяжка серцева недостатність (класу III-IV за NYHA).

Дія. Безпечність та ефективність застосування СИМПОНИ® дітям не встановлені. Доступні дані відсутні. Британні придатності: 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Розповсюдження по Україні МОЗ України № UA/13065/01/01 від 26.02.2014 року прийнято на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 26.02.2014 року RHUA/BIO/0415/0002

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Симпони®. ² Kay et al. Ann Rheum Dis 2013, epub 16/05/13 (DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204195). Скорочена версія інструкції для медичного застосування препарату Симпони®. Матеріал призначений для фахівців опору здоров'я.

Подагра: лечение до достижения цели

Несмотря на то что в настоящее время хорошо изучены причины и патофизиология подагры, а также разработаны эффективные и рациональные методы ее лечения, плохой контроль этого заболевания остается актуальной проблемой в ревматологической практике. Недостаточное лечение подагры как во время острых приступов, так и в межприступный период приводит к формированию тофусных форм заболевания, которые хуже поддаются терапии, а следовательно, – к снижению трудоспособности пациентов, качества жизни и даже уменьшению ее продолжительности. Сегодня является доказанной связь длительного течения подагры и повышенного уровня в крови мочевой кислоты (МК) с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, в клинических исследованиях показано снижение риска общей и кардиоваскулярной смертности у пациентов, получающих эффективное лечение подагры.

Главным целям лечения подагры, а также эффективным методам их достижения был посвящен научный симпозиум, состоявшийся в рамках научно-практической конференции «Редкие и фармакорезистентные к фармакотерапии ревматические заболевания» (18-19 марта, г. Киев).

Заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Николай Адамович Станиславчук посвятил свой доклад современным рекомендациям по лечению подагры.



Профессор Н.А. Станиславчук отметил, что принцип лечения до достижения цели (treat to target), который сегодня используется при ведении пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, системной красной волчанкой, актуален и в отношении больных подагрой.

Цели лечения подагры определены в современных руководствах Американского колледжа ревматологов (ACR, 2012), Европейской противоревматической лиги (EULAR, 2014), а также в международных рекомендациях, разработанных в рамках так называемой инициативы 3E (Evidence, Expertise, Exchange) при участии ревматологов из 14 стран Европы, Южной Америки и Океании (2014).

Согласно этим рекомендациям главной терапевтической мишенью при лечении подагры является сывороточный уровень МК (целевые значения – менее 360 мкмоль/л, или 6 мг/дл). Целью лечения подагры является устранение атак подагрического артрита и рассасывание тофусов, поэтому мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. В рекомендациях четко определены фармакологические и нефармакологические методы лечения, с помощью которых следует добиваться достижения указанных целей, а также проводить симптоматическую терапию.

К нефармакологическим методам относится изменение образа жизни: здоровая диета, снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения и излишнего приема алкоголя. Выполнение рекомендаций по изменению образа жизни может существенно повлиять на течение подагры, однако без применения фармакологических методов достичь снижения уровня МК до целевого во многих случаях невозможно, поскольку соблюдение диеты приводит к снижению уровня МК только на 10%. Таким образом, пациенты с исходно высоким уровнем МК должны обязательно получать гипоурикемическую терапию.

В качестве первой линии гипоурикемической терапии рекомендованы ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол или фебуксостат). Ингибиторы ксантиноксидазы препятствуют превращению гипоксантина в ксантин, прерывая патогенетический каскад, приводящий к образованию МК, поэтому их использование является патогенетическим подходом к коррекции гиперурикемии и лечению подагры.

В качестве альтернативы могут использоваться урикозурические препараты (например, бензбромарон, пробенецид). Применение рекомбинантной PEG-уриказы следует рассматривать только у больных с тяжелой формой подагры, у которых все другие виды терапии неэффективны или противопоказаны.

При остром приступе подагры рекомендовано назначение колхицина (КХ) (до 2 мг/сут), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или глюкокортикоидов (ГК) (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). При тяжелых обострениях рекомендуется применение комбинаций КХ и НПВП, КХ и ГК перорально, КХ и ГК внутрисуставно. При резистентной форме обострения (отсутствие улучшения – снижения симптоматики по визуальной аналоговой шкале <20% в течение 24 ч или <50% в период, превышающий 24 ч) следует перейти на другой препарат/комбинацию препаратов/ингибитор интерлейкина-1 (анакинра в дозе 40 мг подкожно).

Важным аспектом лечения пациентов с подагрой является проведение в межприступный период профилактической терапии, направленной на снижение риска обострений заболевания. Профилактика должна проводиться с помощью КХ (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или в случае плохой переносимости могут быть использованы НПВП или низкие дозы ГК. Если у пациента нет противопоказаний, профилактический прием препаратов должен длиться не менее 3 мес после достижения целевого уровня МК (360 мкмоль/л) при отсутствии тофусов и не менее 6 мес – при их наличии.

Для устранения тофусов необходимо обеспечить устойчивый сывороточный уровень МК. С этой целью после достижения целевого уровня МК применяют поддерживающие дозы гипоурикемических препаратов. Следует отметить, что у пациентов с легким и умеренным нарушением почечной функции (клиренс креатинина >30 мл/мин) аллопуринол может быть использован только при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, при этом назначают низкую начальную дозу препарата с титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. У пациентов с нормальным клиренсом креатинина

аллопуринол назначается в рекомендованной дозе 300 мг/сут, однако, как свидетельствуют результаты некоторых исследований и клинический опыт, даже такая доза аллопуринола во многих случаях не позволяет достичь целевого уровня МК 360 мкмоль/л. Фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы, метаболизирующийся в печени, может применяться у пациентов с легким и умеренным поражением почек без снижения дозы.

О наиболее острых проблемах в области лечения подагры в реальной клинической практике рассказала в своем выступлении **доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Смиян (Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского).**



Наиболее актуальными современными проблемами ведения пациентов с подагрой являются:

- несоблюдение существующих рекомендаций по лечению подагры;
- отсутствие стремления у клиницистов к достижению целей лечения подагры;
- низкая приверженность пациентов к терапии;
- трудности в достижении терапевтических целей лечения при наличии сопутствующих заболеваний почек и мочекаменной болезни;
- фармакорезистентность к аллопуринолу и урикозурическим препаратам.

О том, что лечение подагры в реальной клинической практике часто не соответствует современным рекомендациям, свидетельствуют результаты исследований, согласно которым чаще всего пациентам с этим заболеванием назначают симптоматическую и противовоспалительную терапию (НПВП), тогда как патогенетическое лечение с применением гипоурикемических препаратов проводится приблизительно в 60% случаев (P. Primates et al., 2011; E. Roddy et al., 2010). Таким образом, почти половина пациентов с подагрой не защищены от неблагоприятного воздействия гиперурикемии, что приводит к повышению риска развития кардиоваскулярной патологии, нарушений углеводного и липидного обмена и ряда других заболеваний и состояний, влияющих на долгосрочный прогноз.

Кроме того, распространенной практикой является назначение гипоурикемических препаратов на короткий срок и их отмена сразу после достижения целевого уровня МК или некоторого его снижения. Между тем, согласно международным рекомендациям, важной задачей ведения пациентов с подагрой является поддержание оптимальных значений сывороточной МК на протяжении всей жизни. С этой целью рекомендован

двухступенчатый подход к лечению, а именно:

1) интенсивное снижение уровня МК для полного растворения ее кристаллов на первом этапе лечения;

2) постоянная поддерживающая терапия уратснижающими препаратами для сохранения целевого уровня МК.

Важную роль в обеспечении эффективности гипоурикемической терапии играет проведение мониторинга уровня МК в соответствии с современными рекомендациями. В руководстве ACR (2012) указывается, что уровень МК необходимо контролировать каждые 2-5 недель в период титрации доз препаратов, а в последующем, после достижения целевого уровня МК, – 1 раз в 6 мес. Следует помнить, что оптимальное время для контроля значений сывороточной МК – не менее 2 недель после последнего подагрического приступа, поскольку в острый период заболевания уровень МК может быть искусственно снижен (до 50%). К сожалению, в реальной клинической практике рекомендации, касающиеся мониторинга уровня МК, достижения его целевых значений и проведения пожизненной гипоурикемической терапии, выполняются крайне редко.

Врачи невнимательно относятся к рекомендациям относительно необходимости оценивать состояние липидного и углеводного профиля, а также функцию почек у всех больных подагрой. В реальной клинической практике липидный профиль оценивается только у 5% таких пациентов, уровень глюкозы – у 26%, функция почек – в 21% случаев (E. Roddy et al., 2010). Особенную тревогу вызывает отсутствие внимания клиницистов к проблемам, связанным с нарушением почечной функции у пациентов с подагрой, поскольку известно, что нарушение метаболизма МК рано или поздно приводит к поражению почек. В свою очередь, снижение почечной функции обуславливает изменение метаболизма некоторых препаратов, применяющихся при подагре, например аллопуринола, который экскретируется преимущественно почками. При этом увеличивается период полувыведения основного метаболита аллопуринола – оксипуринола и возрастает риск развития побочных эффектов препарата. У пациентов с легкой и умеренной почечной дисфункцией требуется уменьшение дозы аллопуринола, что снижает вероятность достижения и поддержания целевого уровня МК крови. Между тем поддержание уровня МК на уровне <360 мкмоль/л является важным условием для снижения риска развития следующих острых приступов подагры на протяжении года.

Несмотря на в целом значительную эффективность аллопуринола, недостижение целевого уровня МК на фоне его применения наблюдается почти в 70% случаев (N. Pashid, 2015). Недостаточная терапевтическая эффективность аллопуринола, часто наблюдающаяся при его использовании в рекомендованной дозе 300 мг, а также высокий риск развития токсических эффектов при повышении дозы обусловили необходимость поиска новых способов достижения главных целей лечения

подагры. Особое внимание было уделено фебуксостату, который, согласно полученным за последние годы данным, является достойной альтернативой аллопуринолу.

На протяжении последних лет было проведено три клинических рандомизированных исследования — APEX, FACT и CONFIRMS, в которых показано, что фебуксостат (Аденурик) более эффективен в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом у большинства пациентов с подагрой и уровнем МК ≥ 480 мкмоль/л. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что фебуксостат в дозах 80 и 120 мг/сут обладает большей эффективностью в снижении уровня МК крови по сравнению с аллопуринолом, используемым в дозе 300 мг/сут.

В этом году опубликованы результаты исследования с участием более 3 тыс. пациентов с подагрой, почти 70% из которых имели сопутствующую артериальную гипертензию, 60% — гиперхолестеринемию, 48% — ожирение. Исходно 81,5% больных получали уратснижающую терапию (аллопуринол). При этом средний уровень МК у участников исследования составлял около 500 мкмоль/л. Интересно, что 98% пациентов, включенных в это исследование, высказывали желание заменить препарат, назначенный ранее, или изменить его дозу. В ходе исследования терапия была пересмотрена вследствие недостаточной эффективности в снижении уровня МК (у 47% больных), отсутствия уменьшения выраженности симптомов (у 34% пациентов) или несоблюдения рекомендаций (23% случаев).

В результате 87% больным был назначен фебуксостат (Аденурик), 12% — аллопуринол с учетом значений клиренса креатинина. В конце наблюдения целевой уровень МК был достигнут у 92% пациентов, получавших фебуксостат, и у 82%, принимавших аллопуринол (P. Richette, 2015).

Актуальным вопросом сегодня является стоимость терапии уратснижающими препаратами, поэтому своевременной является публикация статьи, в которой рассматривались вопросы доступности лечения фебуксостатом (Praven K. Gandhi et al., J. Manged Care and Specialty Pharm., February 2015). Авторы статьи указывают на то, что общая стоимость лечения фебуксостатом на протяжении 5 лет не превышает таковую терапии аллопуринолом, при этом учитывались дополнительные расходы, связанные с неэффективностью лечения. Ожидаемый успех терапии фебуксостатом составил 72%, тогда как лечения аллопуринолом — 42% (успех терапии определялся как достижение целевого уровня МК). Авторы сделали вывод, что фебуксостат демонстрирует большую фармакоэкономическую эффективность по сравнению с аллопуринолом.

Данные, накопленные для фебуксостата, свидетельствуют о том, что этот препарат обеспечивает быстрое достижение целевых уровней МК с последующим жестким контролем данного показателя. Важно, что применение фебуксостата способствует регрессу депонированной МК, т.е. растворению тофусов. Анализ, проведенный James E. Frampton (2015), показал, что стабильное снижение уровня МК на фоне терапии фебуксостатом связано с практически полной ликвидацией приступов подагры и уменьшением отложений МК.

Таким образом, назначение фебуксостата помогает достичь основных терапевтических целей при лечении подагры. Значимыми преимуществами фебуксостата являются его хорошая переносимость и отсутствие необходимости корректировать дозу препарата у пожилых пациентов и при нарушениях почечной функции. Установлено, что фебуксостат безопасно сочетается с препаратами, часто назначаемыми пациентам с подагрой, — КХ, napроксеном, индометацином, дезипирамидом, а также с варфарином и гидрохлортиазидом, которые могут принимать больные с сопутствующей кардиологической патологией.

Рекомендованная начальная доза фебуксостата составляет 40 мг 1 раз в сутки. В дозе 80 мг 1 раз в сутки фебуксостат назначается в случаях, когда уровень МК < 360 мкмоль/л не достигается после 2 нед приема начальной дозы препарата.

В ходе обсуждения современных рекомендаций по диагностике и лечению подагры и ситуации, сложившейся сегодня в клинической практике, были сделаны следующие выводы.

- В настоящее время основные усилия следует направить на соблюдение врачами современных рекомендаций по лечению подагры. Для этого необходимо сформировать у них четкое представление о последствиях и долгосрочных осложнениях этого заболевания.

- В реальной клинической практике необходимо добиться эффективной работы по всем направлениям ведения пациентов с подагрой — от лечения острого артрита до профилактики долгосрочных патологических эффектов гиперурикемии.

- Главными задачами при лечении подагры являются: достижение целевого уровня сывороточной МК, регресс депонированной МК, ликвидация тофусов, снижение частоты обострений заболевания.

- Проведение длительной (пожизненной) гипоурикемической терапии является важным условием успешного лечения подагры.

- Для обеспечения приверженности пациентов с подагрой к длительному лечению необходимо повышать уровень их информированности об этом заболевании, разъяснять важность поддержания оптимального уровня сывороточной МК и вовлекать в процесс контроля эффективности терапии.

- Мониторинг уровня МК у больных подагрой является важным условием для своевременной коррекции лечения (изменения дозы или замены препарата) и, следовательно, обеспечения его эффективности и безопасности.

- Выбор препарата для успешной гипоурикемической терапии следует осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний и состояния почечной функции.

- Данные, полученные в исследованиях с фебуксостатом, его высокая эффективность в достижении и поддержании целевого уровня МК, а также благоприятный профиль безопасности позволяют рассматривать этот препарат как идеальную альтернативу для лечения пациентов с противопоказаниями, непереносимостью и фармакорезистентностью к аллопуринолу.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



НОВОСТИ



Блокаторы TNF не превосходят по эффективности традиционные DMARDs при активном ревматоидном артрите

Эффективность блокаторов фактора некроза опухоли (TNF) при ревматоидном артрите была продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях. В то же время сравнительные исследования анти-TNF препаратов и традиционных болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs — DMARDs) практически не проводились.

Целью исследования TACIT, выполненного учеными из Великобритании, было установить, можно ли с помощью дозоинтенсивных комбинаций синтетических DMARDs достигнуть таких же клинических преимуществ при более низких расходах, как и при использовании дорогих биологических препаратов, таких как блокаторы TNF, у пациентов с активным ревматоидным артритом, резистентных к первичной терапии метотрексатом и другими синтетическими DMARDs.

Методы. Исследование проводилось в 24 ревматологических центрах Англии и продолжалось 12 мес. Пациентов с ревматоидным артритом, являющихся кандидатами на терапию блокаторами TNF в соответствии с текущими Английскими рекомендациями, рандомизировали для получения анти-TNF препарата (биологическая стратегия) или комбинации синтетических DMARDs (альтернативная стратегия). Если через 6 мес лечение было неэффективным, в группе биологической стратегии назначали второй биологический препарат, а в группе альтернативной стратегии — блокатор TNF.

Первичной конечной точкой было уменьшение функциональных нарушений через 12 мес, оцениваемое пациентом по опроснику PRHAQ (диапазон возможных оценок — 0,0–3,0), при этом для демонстрации как минимум не уступающей эффективности (non-inferiority) разница между группами должна была составлять не менее 0,22. Вторичные конечные точки включали качество жизни, повреждение суставов, активность заболевания, неблагоприятные события и стоимость лечения.

Результаты. Скрининг прошли 432 пациента. 107 больных были рандомизированы в группу биологической стратегии, и 101 пациент начал получать лечение; 107 больных были рандомизированы в группу альтернативной стратегии, и 104 пациента начали терапию.

Анализ первичной конечной точки показал, что оценка PRHAQ снизилась на 0,30 в группе биологической стратегии и на 0,45 в группе альтернативной стратегии. При использовании регрессионного анализа без поправки на сопутствующие факторы средняя разница по динамике оценки PRHAQ между группами составила -0,14 (95% доверительный интервал от -0,29 до 0,01) в пользу комбинированной терапии синтетическими DMARDs; тем не менее эта разница была меньше запланированного критерия non-inferiority. По улучшению вторичных конечных точек через 12 мес, включая качество жизни и прогрессирование эрозивных изменений, группы не различались. Ремиссия была достигнута у 72 пациентов (у 44 в группе биологической стратегии, у 36 в группе альтернативной стратегии), тяжелые неблагоприятные события наблюдались у 28 больных (у 18 и 10 соответственно), вследствие побочных эффектов лечение прервали 6 и 10 пациентов соответственно. Альтернативная стратегия позволила снизить затраты на лечение и социальную помощь на 3615 фунтов стерлингов (4930 евро, 5585 долларов) на 1 пациента за первые 6 мес лечения и на 1930 фунтов стерлингов с 6-го по 12-й месяц.

Выводы. У пациентов с активным ревматоидным артритом, являющихся кандидатами на терапию блокаторами TNF в соответствии с текущими Английскими рекомендациями, альтернативная стратегия с использованием дозоинтенсивных комбинаций синтетических DMARDs обеспечивает как минимум такую же эффективность лечения, как и блокаторы TNF, но при этом позволяет значительно снизить затраты.

Источник: Scott D.L., Ibrahim F., Farewell V. et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. BMJ. 2015 Mar 13; 350: h1046.

Распространенность клинически диагностированного спондилита и его симптомов: данные национального реестра

Данные о распространенности анкилозирующего спондилита отличаются значительной вариабельностью.

Целью настоящего исследования было оценить распространенность клинически диагностированного спондилита в Швеции со стратификацией пациентов по полу, возрасту, географическим и социально-экономическим факторам, а также по фармакотерапии и подгруппам связанных с анкилозирующим спондилитом клинических проявлений.

Методы. В Национальном реестре пациентов были идентифицированы все больные анкилозирующим спондилитом, диагностированным по кодам Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения с 1967 по 2009 год. Данные относительно проявления заболевания, характеристик пациентов, фармакологической терапии и географического региона получали из Национального реестра пациентов и других шведских реестров.

Результаты. В целом в Национальном реестре пациентов было идентифицировано 11 030 случаев анкилозирующего спондилита (по состоянию на 2009 г. все пациенты были живы, проживали в Швеции и были в возрасте от 16 до 60 лет), что соответствовало распространенности 0,18% в 2009 г. Распространенность заболевания была выше в северной части Швеции и ниже среди лиц с высшим образованием. У мужчин наблюдалась более высокая распространенность анкилозирующего спондилита (0,23 vs 0,14% у женщин; $p < 0,001$), чаще присутствовал передний увеит (25,5 vs 20,0%; $p < 0,001$), и мужчины чаще получали блокаторы фактора некроза опухоли (15,6 vs 11,8%; $p < 0,001$). В свою очередь женщины чаще страдали периферическим артритом (21,7 vs 15,3%; $p < 0,001$), псориазом (8,0 vs 6,9%; $p = 0,03$) и чаще получали лечение кортикостероидами (14,0 vs 10,4%; $p < 0,001$).

Выводы. Данные национального реестра продемонстрировали, что распространенность анкилозирующего спондилита, диагностированного на основании клинической картины, в Швеции составляет 0,18%. Мужчины и женщины с этим заболеванием отличаются фенотипическими характеристиками и получают разное лечение.

Exarchou S., Lindstrom U., Askling J. et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study. Arthritis Res Ther. 2015 May 9; 17 (1): 118.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Ювенильний ревматоїдний артрит: діагностика і біологічна терапія

По матеріалам науково-практичної конференції
«Рідкісні та резистентні до фармакотерапії ревматичні захворювання» (18-19 марта, г. Київ)

В ході конференції велику увагу було приділено питанням діагностики і лікування ювенильного ревматоїдного артриту (ЮРА), а саме: забезпеченню преемственности в веденні пацієнтів з ЮРА і шляхам підвищення ефективності лікування цього захворювання.



Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Омелченко выступила с докладом «Актуальные вопросы преемственности в оказании медицинской помощи больным с ЮРА». В Украине, по данным на 2010 г., распространенность ЮРА составляет 0,36 слу-

чая на 1000 детского населения. В 2014 г. в нашей стране зарегистрировано 2218 детей с ЮРА, причем на диспансерном учете состоят 80% из них. В странах Евросоюза вместо термина «ювенильный ревматоидный артрит» используют «ювенильный идиопатический артрит». Наиболее частым вариантом ЮРА у взрослых служит распространенный олигоартрит. По сравнению с лицами из общей популяции, взрослые пациенты, имевшие в анамнезе ЮРА, имеют меньший рост и большую массу тела, 57% страдают функциональными расстройствами, причем в 43% случаев эти расстройства являются тяжелыми (оценка по шкале HAQ составляет 1,5-3,0). Установлено, что выраженность функциональных расстройств при ЮРА тесно коррелирует с нарушением роста ($p < 0,001$). Исходы ЮРА у детей изучены недостаточно. В этом отношении представляют интерес результаты исследования, проведенного российскими авторами в 2002-2005 гг. у лиц в возрасте < 18 лет с длительностью заболевания ≥ 10 лет. У большинства пациентов с дебютом ЮРА в виде олигоартрита в дальнейшем развивался полиартрит. С течением времени при всех формах заболевания суставной синдром имел склонность к генерализации с формированием полиартикулярного варианта. Активность болезни, как правило, снижалась, хотя у половины обследованных даже спустя 10 лет полная ремиссия не наступала (констатировали активность 1-2 ст.). Сохраняющееся воспаление отражали признаки так называемой системности процесса, в частности лихорадка и полиаденопатия. В 37% случаев, преимущественно при серонегативном олигоартрите, развивался увеит, который диагностировали через $5,7 \pm 3,8$ года от начала заболевания. 76% детей были признаны инвалидами с тяжелыми деструктивными поражениями суставов. Наиболее прогностически неблагоприятными (в отношении как рентгенологического, так и функционального исхода) оказались полиартикулярный и системный варианты дебюта ЮРА. Однако приведенные данные были получены на заре использования биологической терапии (БТ), которая на тот момент была в России скорее исключением, чем правилом. В настоящее время, когда БТ используют гораздо шире, можно ожидать улучшения прогноза лечения ЮРА. Ответ на вопрос, соответствуют ли эти ожидания действительности, призваны дать современные исследования, которые активно выполняются во всем мире. Например, Североамериканский многоцентровой консорциум по профилактике и лечению ЮРА (CARRA) и Международная педиатрическая ревматологическая организация (PRINTO) занимаются сбором данных, необходимых для уточнения эпидемиологии этого заболевания, оценки частоты его подтипов в разных странах, эффективности лечения, а кроме того, вырабатывают общую стратегию терапии — ее стандартизацию и организацию ухода за пациентами. Австралийский биобанк начал интересное исследование CLARITY, которое изучает особенности дебюта ЮРА в раннем возрасте, а также влияние факторов окружающей среды на распространенность и течение заболевания. При этом производят забор крови для последующего генетического анализа и поиска новых биомаркеров ЮРА. Согласно результатам исследования CARRA ($n=2748$) БТ получают 1246 детей с ЮРА (45%), причем в 96% случаев в качестве биологического

агента используют ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). В крупном метаанализе было показано, что среди препаратов этой группы, применяемых у больных ЮРА, наиболее высокой эффективностью и безопасностью обладает адалимумаб. По данным одного из недавних исследований ($n=128$), высокая эффективность адалимумаба в первые 6-12 нед терапии (по критерию PediACR 100) является предиктором столь же высокой его эффективности и в последующие 2 года лечения. Так, если на ранних этапах заболевания критерия PediACR 100 достигали примерно 20% детей, то спустя 2 года — около 50%. Напротив, недостаточно выраженный ответ на адалимумаб (достижение критерия PediACR 30) указывает на то, что и в дальнейшем успешность терапии будет невелика. Исходы лечения адалимумабом зависят от своевременности его назначения, о чем свидетельствуют результаты наблюдения за 480 пациентами с ЮРА. Так, если адалимумаб назначали не позднее 1 года от начала заболевания, то отсутствие функционального дефицита (оценка по шкале HAQ составляет 0) констатируют у 62% больных, неактивный процесс — у 38%, протезирование суставов — у 0%, прочие операции — у 4%. Для сравнения: при назначении адалимумаба через ≥ 5 лет соответствующие доли пациентов составляют 45; 14; 7 и 28%. К сожалению, по достижении 18-летнего возраста пациент с ЮРА лишается возможности получать препараты для БТ бесплатно. Между тем риск обострения ЮРА в первые 3,25 года после прекращения приема ингибиторов ФНО составляет 70%. В целом следует сказать, что сейчас в Украине назрела необходимость решения следующих вопросов: 1) уточнение классификации ЮРА с приведением ее терминологии, к принятой в странах Евросоюза; 2) преемственность диагноза пациента, достигшего 18-летнего возраста, при передаче его под наблюдение взрослого ревматолога; 3) разработка стандартной процедуры передачи больного, вышедшего из детского возраста, под наблюдение во взрослую ревматологическую службу; 4) решение вопроса об обеспечении непрерывности БТ у пациентов с ЮРА, которые достигли 18-летнего возраста; 5) создание единого регистра больных ЮРА, в который бы входили (начиная с момента постановки диагноза) как дети, так и взрослые.

Большой интерес слушателей вызвал доклад главного внештатного специалиста Департамента управления здравоохранения Киевской городской государственной администрации по специальности «Детская кардиоревматология», профессора кафедры педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук Татьяны

Викторовны Марушко «Иммунобиологическая терапия в детской ревматологии: опыт применения». В г. Киеве насчитывается 267 пациентов с ЮРА, причем в 2014 г. это заболевание было впервые выявлено у 25 детей и подростков. Сейчас под наблюдением находятся 36 детей с тяжелыми и стойкими к традиционной базисной терапии формами ЮРА. Этот контингент является целевой группой для назначения БТ. Ее проведение осуществляют в условиях Детской клинической больницы № 1 (г. Киев), на базе которой располагается кафедра педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика. За последние 6 лет БТ получили 40 детей с ЮРА, данные которых вносились в регистр. Среди этих пациентов адалимумаб вводили 28 детям. Показанием для назначения этого препарата считали прогрессирующий ЮРА с олиго-/полиартритом и увеитом, в том числе серопозитивные формы заболевания. Адалимумаб приобретали за счет государственных закупок, а также городского бюджета. Перед тем как

включать пациента в исследование, у него исключали активный туберкулезный процесс. Показательно, что у обследованных больных сывороточный уровень ФНО был увеличен, причем содержание этого цитокина в синовиальной жидкости в > 10 раз превышало его концентрацию в плазме крови. Через 4 нед у больных на фоне введения адалимумаба, который комбинировали с базисной терапией ($n=22$), среднее количество суставов с ограниченной амплитудой пассивных движений уменьшалось с 4,6 до 1,6, тогда как у пациентов, получавших только базисную терапию ($n=20$), этот показатель снижался с 4,7 лишь до 3,4. Начиная с 6-й недели адалимумаб купировал воспалительную активность у 90% детей. Этот эффект сохранялся и на 24-й неделе терапии. В качестве примера можно привести историю болезни пациента Л., 12 лет, который в связи с ЮРА на протяжении 6 мес получал адалимумаб. До лечения двигательная активность ребенка была резко ограничена, тогда как благодаря БТ он значительно расширил двигательную активность и вполне успешно интегрировался в социум. Весьма показателен и случай больной Д. (наблюдение Т.В. Лисовец). Кроме ЮРА, у пациентки также отмечалась склеродактилия. Тем не менее после 4-недельного введения адалимумаба трофика мягких тканей кистей у девочки полностью нормализовалась. Профиль безопасности препарата следует охарактеризовать как хороший. Побочные эффекты регистрировались нечасто и сводились к герпетической инфекции ($n=4$), пневмонии ($n=1$) и геморрагической форме ветряной оспы ($n=1$). К настоящему времени из 28 пациентов, которым 6 лет назад был назначен адалимумаб, 22 человека продолжают прием препарата, 3 переведены на другую БТ, а еще у 3 удалось достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии, благодаря чему БТ была полностью отменена.

Совместный доклад доцента кафедры внутренней меди-



цины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), кандидата медицинских наук Марты Борисовны Джус и доцента кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидата медицинских наук Ярины Евгеньевны Бойко был посвящен вопро-

сам преемственности между детской и взрослой ревматологической службами при ведении больных анамнестическим ЮРА.

ЮРА — гетерогенное заболевание, которое диагностируют у ребенка, имеющего признаки хронического артрита длительностью ≥ 6 нед, если исключены иные причины воспалительного поражения суставов. ЮРА объединяет заболевания, которые характеризуются разными патогенезом, клиническими проявлениями, прогнозом и лечебными подходами. Неоднородность ЮРА подчеркивает его классификация (ILAR — Durban, 1997; Edmonton, 2001), согласно которой выделяют следующие варианты: 1) системный (наиболее тяжелый, аналог во взрослом возрасте — болезнь Стилла); 2) серонегативный полиартрит (поражается > 5 суставов); 3) серопозитивный полиартрит (встречается редко — в $< 5\%$ случаев, аналог ревматоидного артрита — РА); 4) олигоартрит — персистирующий или распространенный (протекает относительно легко, во взрослом возрасте его аналоги отсутствуют); 5) артрит, связанный с энтезитом (аналог у взрослых — периферическая форма анкилозирующего спондилоартрита — АСА); 6) псориатический артрит. Чаше всего у детей возникают олиго- и полиартрит.

Приблизительно в 1/3 случаев у пациентов с ЮРА активность процесса сохраняется и во взрослом возрасте. Тактику лечения таких больных выбирают в зависимости

от того, как протекало заболевание в детстве. Основные положения доклада были проиллюстрированы конкретными примерами из практики взрослого ревматолога, который работает с больными молодого возраста, страдающими хроническим артритом. Всех их объединяет наличие ревматологических проблем в детском возрасте.

Клинический случай 1. Больная, 20 лет, страдает артритом левого коленного сустава. В возрасте 4–8 лет получала лечение, включавшее метотрексат, внутрисуставное введение дипроспана и местную терапию увеита. При этом показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) были в норме, ревматоидный фактор (РФ) и антиген HLA B27 отсутствовали, идентифицированы антинуклеарные антитела (АНА). С 8 до 19 лет считала себя здоровой. Однако в возрасте 20 лет левосторонний гонартрот манифестировал вновь, и пациентка обратилась к взрослому ревматологу. СОЭ 30 мм/ч, СРБ 48 мг/л. Магнитно-резонансная томография: сакроилеит отсутствует. Ультразвуковая диагностика сустава: признаки пролиферативного синовита. Учитывая асимметричный характер процесса, поражающего нижние конечности, требуется проведение дифференциальной диагностики между реактивным артритом, серонегативным АСА и РА. При этом, конечно же, возникает вопрос: развилось ли у пациентки новое заболевание или оно является продолжением предыдущей болезни? Анализ анамнеза свидетельствует о том, что в 4 года у девочки сформировался классический ЮРА в виде персистирующего олигоартрита с позитивными АНА. В 50–60% случаев у таких больных поражается только один сустав с последующим наступлением длительной ремиссии. Диагностика олигоартрита как варианта ЮРА основывается на критериях включения и исключения. Критерии включения: 1) персистирующий олигоартрит – артрит 1–4 суставов в течение первых 6 мес заболевания / артрит ≤4 суставов на протяжении всего заболевания; 2) распространенный олигоартрит – артрит 1–4 суставов в течение первых 6 мес заболевания/артрит ≥4 суставов через 6 мес от начала заболевания. Критерии исключения: 1) псориаз либо его наличие у близких родственников; 2) HLA B27-позитивный артрит у мальчиков в возрасте >6 лет; 3) АСА, энтезитассоциированный артрит, сакроилеит с воспалительным поражением кишечника, синдром Рейтера, острый передний увеит либо анамнестические указания на эти заболевания; 4) положительный РФ (IgM), определяемый ≥2 раза в течение 3 мес; 5) проявления системного ЮРА. Для больных с олигоартритическим вариантом ЮРА свойственен следующий профиль: 1) дебют заболевания – в возрасте 2–6 лет; 2) преобладание среди заболевших девочек над мальчиками; 3) поражение <4 суставов; 4) иридоциклит (в 40% случаев); 5) появление АНА (в 75% случаев); 6) благоприятный прогноз / длительная ремиссия. Лечение этих детей сводится к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При отсутствии эффекта через 2 мес добавляють внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Спустя 2 мес вновь оценивают эффективность терапии, и, если она недостаточна, назначают метотрексат. Наконец, еще через 3–6 мес при неудовлетворительном результате лечения переходят на ингибитор ФНО. У взрослых диагноз формулируют так: «РА (дебют с ЮРА), активность 2 ст., олигоартрит, рецидивирующий синовит левого коленного сустава, I рентгенологическая стадия, ФН 2». Лечение: внутрисуставное введение дипроспана, НПВП, метотрексат, а при отсутствии эффекта – ингибитор ФНО.

Клинический случай 2. Больной, 21 год, обратился к ревматологу с двусторонним сакроилеитом. В 10-летнем возрасте отмечались двустороннее воспалительное поражение голеностопных суставов, а также дактилит. В 13 лет возникли энтезиты ахилловых сухожилий. СОЭ 46 мм/ч, СРБ 48 мг/л, АНА отсутствовали, положительный антиген HLA B27. На протяжении 2 лет получал внутрисуставное введение дипроспана, метотрексат и адалимумаб. В 15 лет наступила ремиссия, которая продолжалась в течение 5 лет. В этот период терапию не получал. В настоящее время СОЭ составляет 22 мм/ч, СРБ – 24 мг/л. Каким заболеванием страдает пациент: АСА или псориатическим артритом? В данной ситуации полностью оправдан «педиатрический» диагноз «ЮРА, энтезитассоциированный артрит», поскольку у больного имели место воспалительное поражение голеностопных суставов, дактилит и антиген HLA B27. Диагностические критерии включения сводятся к констатации артрита и/или энтезита, сочетающихся с такими ≥2 признаками: 1) чувствительность подвздошно-крестцовых сочленений и/или боль воспалительного характера в спине;

2) наличие антигена HLA B27; 3) манифестация артрита у мальчика в возрасте >6 лет; 4) острый симптомный передний увеит; 5) анамнестические данные об АСА, энтезитассоциированном артрите, сакроилеите с воспалительными заболеваниями кишечника, синдроме Рейтера или остром переднем увеите у близких родственников. Критерии исключения: см. пп. 1, 4, 5 для олигоартрита как варианта ЮРА. Клинический профиль энтезитассоциированного артрита: 1) дебют заболевания в возрасте >6 лет; 2) среди заболевших значительное преобладание мальчиков над девочками; 3) маркерные признаки: симметричные артриты крупных суставов и бурситы, острые иридоциклиты, энтезопатии, дактилиты; 4) наличие антигена HLA B27 (у 90% больных). Лечение ребенка начинают с НПВП, а через 1–2 мес при их неэффективности добавляют базисную терапию (сульфасалазин или метотрексат). Если спустя 3–6 мес ремиссии достичь не удастся, назначают ингибитор ФНО. У лиц юношеского возраста нужно ставить такой диагноз: «АСА (дебют в детстве с ЮРА, энтезитассоциированного артрита), периферическая форма, активность 1 ст., рецидивирующий артрит голеностопных суставов, двусторонний сакроилеит, III рентгенологическая стадия, ФН 2, HLA B27+». Лечение: НПВП в сочетании с сульфасалазином, при отсутствии эффекта – адалимумаб.

Клинический случай 3. Больной, 18 лет, жалуется на боль в грудном и поясничном отделах позвоночника (из-за чего испытывает быструю утомляемость), снижение остроты зрения (в последние 6 мес), отставание в росте. Боль в суставах не беспокоит. Заболевание манифестировало в 6-летнем возрасте с боли и припухлости в проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, локтевых, плечевых, коленных и голеностопных суставах. СОЭ 5 мм/ч, СРБ <6 мг/л, АНА, HLA B27 и РФ отрицательные. Был диагностирован ЮРА, полиартрит с отрицательным РФ. В возрасте 6–13 лет получал монотерапию глюкокортикоидами в относительно высоких дозах (12–35 мг). В 13 лет из-за обострения суставного синдрома к глюкокортикоидам добавили метотрексат (7,5–20 мг/нед). В 16 лет вследствие формирования катаракты начала снижаться острота зрения. При выборе лечения такому пациенту прежде всего нужно ответить на вопрос, чем объясняется клиника: обострением ревматологической патологии или осложнением проводимой терапии? Больному была выполнена денситометрия, по результатам которой было выявлено падение показателей минеральной плотности костной ткани ниже уровня референтных значений. Таким образом, был диагностирован системный остеопороз как причина клинических проявлений. В то же время пациент страдает ЮРА в стадии клинко-лабораторной ремиссии, I рентгенологической стадии, ФН 0. Рекомендовано: 1) постепенная отмена глюкокортикоидов; 2) уменьшение дозы метотрексата до 15 мг/нед; 3) прием препаратов кальция и активных метаболитов витамина D, бисфосфонатов.

К основным проблемам взрослых, у которых в детстве был диагностирован ЮРА, относятся: 1) сохранение активности заболевания (в 50–60% случаев); 2) необходимость обезболивания (в 80% случаев); 3) наличие функциональных расстройств разной степени тяжести (в 50% случаев); 4) потребность в протезировании суставов (в 50% случаев); 5) формирование офтальмопатии (в 22% случаев); 6) возникновение психоэмоциональных расстройств и низкое качество жизни. Факторами, которые ассоциируются с неблагоприятными отдаленными последствиями, являются: 1) системный или полиартикулярный дебют ЮРА; 2) положительный РФ через 5 лет от момента постановки диагноза; 3) высокая активность воспалительного процесса.

Выводы

- ЮРА может иметь различный характер течения, в том числе с длительными периодами ремиссии.
- ЮРА в виде олигоартрита с положительными АНА не имеет аналога во взрослом возрасте.
- Олигоартрит у взрослого пациента может быть следствием олигоартикулярного, энтезитассоциированного или псориатического вариантов ЮРА; при постановке диагноза РА с дебютом в детском возрасте взрослый ревматолог должен учитывать вариант течения ЮРА, поэтому детским ревматологам следует формулировать диагноз в соответствии с классификацией ILAR и обязательно определять АНА, РФ и антиген HLA B27.
- Остеопороз при ЮРА требует активного выявления и коррекции.

Подготовил Глеб Данин



НОВОСТИ



Полезность нового воспалительного маркера GlycA в оценке коронарного атеросклероза и активности ревматоидного артрита

GlycA – новый воспалительный биомаркер, измеряемый с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР). ЯМР-сигнал GlycA формируют преимущественно гликозилированные белки острой фазы. Установлена связь GlycA с воспалением и развитием кардиоваскулярных заболеваний у первично здоровых женщин.

Целью настоящего исследования было изучить чувствительность и специфичность GlycA в определении атеросклероза коронарных артерий и активности заболевания у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Методы. В исследование включили 166 больных РА и 90 пациентов без РА. GlycA измеряли по ЯМР-сигналу, исходящему от N-ацетилглюкозаминовых остатков на циркулирующих белках.

Результаты. Концентрации GlycA у пациентов с РА были выше (в среднем 398 мкмоль/л), чем у участников контрольной группы (344 мкмоль/л; $p < 0,001$). У больных РА уровень GlycA сильно коррелировал с активностью заболевания, оцениваемой по шкале DAS28, основанной на скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровне С-реактивного белка (СРБ), а также с отдельными компонентами этой шкалы, включая количество болезненных и отекающих суставов, общую оценку здоровья, СОЭ и СРБ (для всех показателей $p < 0,001$). Показатель AUC (площадь под кривой) GlycA позволял дифференцировать пациентов с низкой активностью РА и больных со средней и высокой активностью заболевания. На каждый квартиль повышения GlycA вероятность наличия коронарного атеросклероза увеличивалась на 48% независимо от пола и возраста ($p = 0,03$).

Выводы. GlycA – новый воспалительный биомаркер, который может быть полезным в оценке активности заболевания и ассоциированного атеросклероза коронарных артерий у пациентов с РА.

Ormseth M.J., Chung C.P., Oeser A.M. et al. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis. Arthritis Res Ther. 2015 May 9;17(1):117. [Epub ahead of print]

Маркеры атеросклероза у пациентов с остеоартритом коленного сустава: популяционное когортное исследование

Целью исследования, выполненного учеными из Нидерландов, было изучить связь между маркерами атеросклероза и наличием и прогрессированием ОА коленного сустава.

Методы. Популяционное когортное исследование проводилось в рамках проспективного Роттердамского исследования (Rotterdam Study). Маркеры атеросклероза включали кальцификацию коронарных артерий, плазменные уровни CD40L, сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 (VCAM-1) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Данные по кальцификации коронарных артерий были доступны для 1669 пациентов, данные по CD40L, VCAM-1 и VEGF – для 975 больных. Рентгенограммы коленного сустава оценивали по шкале Kellgren-Lawrence для ОА при включении в исследование и в динамике (средний период наблюдения – 4,5 года). С помощью многомерного регрессионного анализа рассчитывали отношение шансов (95% доверительный интервал) для связи между маркерами атеросклероза и наличием и прогрессированием ОА коленного сустава.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 73,1±7,5 года. В этой популяции радиографический ОА коленного сустава присутствовал у 18% больных (11% мужчин и 23% женщин). Кальцификация коронарных артерий и VEGF не ассоциировались с наличием ОА. У женщин (но не у мужчин) CD40L и VCAM-1 статистически значимо ассоциировались с ОА (для обоих маркеров стандартизированное отношение шансов 1,3; 95% доверительный интервал 1,1–1,6). Как у мужчин, так и у женщин с прогрессированием заболевания не ассоциировался ни один из исследованных маркеров атеросклероза.

Выводы. В проведенном популяционном исследовании кальцификация коронарных артерий и уровень VEGF в плазме не были связаны с наличием и прогрессированием ОА коленного сустава. Только у женщин плазменные уровни CD40L и VCAM-1 были выше у больных с ОА по сравнению с пациентками без ОА. Это может указывать на связь между атеросклерозом и ОА коленного сустава у женщин, реализуемую посредством низкоуровневого системного воспаления.

Hoeven T.A., Kavousi M., Ikram A.M. et al. Markers of atherosclerosis in relation to presence and progression of knee osteoarthritis: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford). 2015 May 6. pii: kev106. [Epub ahead of print]

Подготовил Алексей Терещенко

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, **А.Э. Багрий**, д.м.н., профессор, **С.Р. Зборовский**,
Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Лечение системной красной волчанки: достижения, проблемы

В третьей части статьи обсуждается место некоторых препаратов (иммуносупрессивных средств, биологических препаратов) в терапии системной красной волчанки (СКВ), а также особенности лечебной тактики у беременных с СКВ.

Продолжение. Начало в № 6/2014, № 1/2015

Иммуносупрессивные средства (препараты цитотоксического действия)

Иммуносупрессивные препараты (ИСП) сегодня широко и эффективно используются в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) в лечении больных СКВ при вовлечении в патологический процесс жизненно важных органов и систем. Одни лекарственные средства (циклофосфамид и мофетила микофенолат) обычно применяются в качестве индукционной (первоначальной) терапии, направленной на достижение полной или частичной ремиссии; другие (азатиоприн, метотрексат) — с целью профилактики обострений. Комбинация ИСП и ГК ассоциируется с повышением эффективности лечения СКВ и нередко позволяет снижать дозировки последних. В то же время прием ИСП сопровождается развитием ряда побочных эффектов (в том числе жизнеопасных). В последние два десятилетия опубликованы результаты ряда контролируемых рандомизированных исследований (КРИ), направленных на оценку индукционной и поддерживающей терапии различными препаратами иммуносупрессивного действия. В большинстве КРИ оценивались возможности этих лекарственных средств в терапии III, IV и реже V морфологических классов активного волчаночного гломерулонефрита (ВГН). Механизмы действия, эффективность и побочные явления ИСП, применяемых у больных СКВ, обсуждаются ниже.

Циклофосфамид. Несмотря на серьезные токсические эффекты (прежде всего гонадалные), циклофосфамид сегодня остается одним из наиболее часто применяемых ИСП у пациентов с СКВ в качестве индукционной терапии.

Данный препарат метаболизируется в печени митохондриальными ферментами цитохрома P-450 на ряд активных метаболитов, проявляющих лечебные эффекты.

Многочисленные иммунные механизмы циклофосфамида включают прямое действие на ДНК, что ведет к гибели клеток на любой стадии их цикла; иммуномодулирующие эффекты, ответственные за относительно быстрое начало терапевтических процессов (в течение 2-4 дней); влияние на изменение функции макрофагов, увеличение продукции простагландина E2, изменение транскрипции генов и прямое функциональное воздействие на лимфоциты. Циклофосфамид приводит к развитию дозозависимой лимфопении, уменьшает популяцию кластерной дифференцировки CD4, CD8 и В-клеток с более существенным снижением CD4 и В-лимфоцитов.

Важно отметить, что, несмотря на существенное уменьшение продукции патогенных аутоантител под влиянием циклофосфамида, в целом уровни иммуноглобулинов G, A и M мало изменяются, что предполагает специфическую супрессию продукции аутоантител, а следовательно, объясняет его отчетливый лечебный эффект у больных СКВ.

Данное лекарственное средство легко абсорбируется в кишечнике, а пероральные и внутривенные дозировки эквивалентны. Терапевтические дозы циклофосфамида составляют 2-4 мг на 1 кг массы тела. Их следует уменьшать примерно на 30% у больных со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин.

Терапевтическая характеристика циклофосфамида:

- не представлено доказательств, что его внутривенное применение более эффективно, чем пероральное, но бесспорно менее токсично;
- преднизолон в комбинации с пероральным или внутривенным циклофосфамидом применялся во всех исследованиях, демонстрируя хороший лечебный эффект;
- комбинация пульс-терапии (болюса) метилпреднизолона с пульс-терапией (болюсом) циклофосфамидом 1-2 раза в месяц (в зависимости от дозировок) при лечении ВГН характеризуется хорошим клиническим эффектом;
- кумулятивная доза циклофосфамида определяет риск гонадального поражения и малигнизации;
- поддерживающая терапия циклофосфамидом более токсична, чем мофетила микофенолатом и азатиоприном;
- протеинурия и другие проявления ВГН обычно уменьшаются или исчезают постепенно в течение 6-12 мес. Прогноз ВГН хуже у больных, у которых протеинурия не снижается до <1,0 г/сут, чем у лиц, у которых достигается полная ремиссия;
- отмечены благоприятные эффекты циклофосфамида и у пациентов с экстракренальными проявлениями СКВ, включающими дискоидную волчанку, волчаночное поражение центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопению, пневмониты и легочные геморрагии, гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, некротизирующий васкулит, антифосфолипидный синдром с васкулопатией.

Хлорамбуцил — алкилирующий агент, иммуносупрессивные свойства которого подобны таковым циклофосфамида, но имеющий более высокий риск малигнизации. Следует отметить, что хлорамбуцил в отличие от циклофосфамида не метаболизируется в акролеин, а значит, не ассоциируется

с риском развития геморрагического цистита и может применяться у больных СКВ с нейрогенным мочевым пузырем или перенесших ранее геморрагический цистит. В связи с высоким риском развития токсических эффектов длительное применение хлорамбуцила при СКВ ограничено.

Азатиоприн на протяжении десятилетий широко применяется при СКВ благодаря его иммуносупрессивной активности, ассоциируемой с предотвращением обострений заболевания после достигнутой ремиссии, а также благодаря сохранению лечебного эффекта при снижении дозировок ГК.

Неактивный азатиоприн метаболизируется внутриклеточно в активные антагонисты пурина — 6-меркаптопурин и 6-тионозиловую кислоту. Препарат снижает количество Т-клеток, В-клеток и киллерных клеток, тем самым ингибируя клеточные и гуморальные иммунные процессы.

В большинстве ревматологических и нефрологических клиник азатиоприн не используется в качестве индукционной терапии при поражении жизненно важных органов в отличие от циклофосфамида и мофетила микофенолата.

Азатиоприн применяется перорально, так как его внутривенное введение сопряжено с выраженным раздражающим действием, в дозировках 1-3 мг/кг массы тела в сутки.

Мофетил микофенолат обладает уникальным механизмом действия, позволяющим контролировать активность СКВ и ее различные проявления. Он ингибирует формирование антигенов, предотвращает миграцию лейкоцитов за счет уменьшения экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов *in vitro* в ответ на митогенную стимуляцию, снижает оксидативное повреждение.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована способность данного препарата индуцировать ремиссию у больных СКВ и предотвращать обострения. Причем способность мофетила микофенолата индуцировать ремиссию сопоставима с таковой у циклофосфамида (в том числе при ВГН). В то же время мофетила микофенолат менее токсичен, чем алкилирующие агенты, в связи с чем является препаратом выбора у больных СКВ репродуктивного возраста ввиду отсутствия гонадальной токсичности. Возможность мофетила микофенолата предотвращать обострения СКВ превышает таковую показателя азатиоприна.

Мофетил микофенолат применяется перорально в дозировках 2,0-3,0 г/сут. После достижения ремиссии с целью профилактики обострений приемлемы дозировки 0,5-1,0 г/сут.

Циклоспорин и такролимус. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус обладают комплексом иммунологических эффектов, включающих ингибицию активации Т-клеточных генов и транскрипции генов, а также уменьшение образования интерлейкина (Ил)-2, фактора некроза опухоли альфа (ФНО), ИЛ-3, ИЛ-4 и других цитокинов. Кроме того, эти препараты ингибируют поступление антигенпрезентирующих клеток и антигенов, а также ИЛ-17 и Т-клеточнозависимую продукцию антител В-клетками. Циклоспорин и такролимус применяются перорально или внутривенно.

В ряде исследований продемонстрирована эффективность данных ингибиторов кальциневрина как у больных с волчаночным поражением почек, так и при наличии различных экстракренальных проявлений.

Дозировки циклоспорина составляют 2,0-5,0 мг/кг массы тела, такролимуса — 4,0 мг/кг массы тела.

Эффективность ингибиторов кальциневрина изучалась в основном у больных с ВГН. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют, что циклоспорин и такролимус способны снижать уровни протеинурии, но уступают таковой циклофосфамида. Применение циклоспорина и такролимуса считается приемлемым у мужчин и женщин репродуктивного возраста, в том числе при беременности в связи с отсутствием токсического влияния на гонады и кроветворение.

Лефлуномид. Препарат является ингибитором *de novo* пиримидинового синтеза, хорошо изучен у больных ревматоидным артритом (РА) и занял достойное место в лечении этого заболевания наряду с метотрексатом. Лефлуномид — цитотоксический изоксазол дериват, отличающийся структурно от других иммуномодуляторов. Он быстро конвертируется в активный метаболит малонитриламид, предотвращающий активацию лимфоцитов и снижающий активность ЦОГ-2 и адгезию лейкоцитов.

Лефлуномид применяется перорально в дозировке 10-20 мг/сут при РА и до 30 мг/сут при СКВ. Препарат быстро абсорбируется при приеме внутрь и подвергается интенсивной enteroпеченочной рециркуляции.

Использование лефлуномида у больных СКВ может быть рассмотрено в тех случаях, если проведение стандартной иммуномодулирующей терапии невозможно или если она неэффективна. Опыт применения лефлуномида при СКВ незначителен. В единичных исследованиях показана способность препарата снижать активность заболевания и улучшать клиническую картину. В связи с этим считается возможным его

использование в случаях, резистентных к традиционным лечебным подходам.

Метотрексат — фолатный антагонист, ингибирующий дигидрофолатредуктазу в дозировках, используемых при ревматических заболеваниях. Отсутствуют убедительные данные об изменениях в субпопуляциях лимфоцитов, поверхностных маркеров, лимфоцитарной функции и уровней аутоантител у больных с ревматическими заболеваниями, у которых был показан терапевтический эффект при лечении метотрексатом. Препарат обладает множеством противовоспалительных эффектов, которые обусловлены его способностью стимулировать освобождение аденозина, подавляющего воспалительные функции нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов.

Метотрексат применяется перорально и подкожно в дозировках 5-30 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой (5-10 мг/нед) кроме дней приема метотрексата. Дозы более 20 мг обычно используются при подкожном введении, которое ассоциируется с более высокой эффективностью и менее выраженными побочными эффектами, чем пероральное.

Несмотря на небольшое количество клинических исследований, многие клиницисты считают приемлемым применение метотрексата при СКВ, протекающей с преимущественным поражением кожи, суставов, мышц и плевры. При этом отмечен стероидснимающий эффект препарата.

Побочные эффекты ИСП. Применение ИСП сопряжено с риском развития серьезных осложнений. Одни из них присущи всем иммуносупрессивным средствам независимо от групповой принадлежности, другие — обусловлены их специфическими особенностями.

Использование ИСП ведет к депрессии гемопоэтических клеток, нарастающей при кумуляции препаратов, риск которой повышается при снижении функции почек. В связи с этим необходимо изучение почечной функции до и в ходе лечения. Обычно первым проявлением токсического влияния ИСП на гемопоэз является лейкопения; в последующем возможно развитие тромбоцитопении и анемии. Агранулоцитоз наблюдается редко.

При приеме ИСП могут развиваться тошнота и рвота, частота и тяжесть которых нарастают по мере увеличения дозировок и при длительном их применении.

Использование ИСП ассоциируется с риском развития интеркуррентных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Лечение ИСП может осложниться развитием лихорадки, алопеции, кожными высыпаниями, депрессией клеток слизистых оболочек с возможными кровотечениями в желудочно-кишечном тракте, а также нарушением функции печени и почек.

Интенсивно изучается проблема риска онкогенных и терапевтических побочных эффектов ИСП. В ряде исследований отмечено развитие опухолевых процессов в коже, мочевом пузыре и гематологической системе при лечении данными препаратами. Одни авторы считают, что онкогенный риск обусловлен побочными эффектами ИСП, другие связывают развитие опухолей у больных СКВ с генетической предрасположенностью, а не с неблагоприятным воздействием лекарственных средств.

Представлены доказательства мутагенной активности ИСП. Их кластогенный (хромосомный поломоющий) эффект определяется видом препарата, его дозировкой и продолжительностью применения, а также особенностями индивидуального ответа организма. Количественные и структурные хромосомные нарушения связывают с прямым воздействием ИСП на молекулы ДНК, в результате чего изменяется последовательность нуклеотидов — происходит перекрещивание молекул ДНК как с частями такой же молекулы, так и с другими молекулами ДНК.

Тератогенный эффект ИСП (в первую очередь алкилирующих) служит противопоказанием для планирования беременности при их приеме. При назначении этих препаратов необходимо убедиться в отсутствии беременности.

Тяжесть токсических эффектов различных ИСП неоднородна. Так, у азатиоприна менее выражены токсические влияния, чем у циклофосфамида. Однако его иммуносупрессивный потенциал и клиническая эффективность уступают циклофосфамиду.

Тяжесть и частота токсического действия метотрексата оцениваются неоднозначно, но превалирует точка зрения, что осложнения при проведении им лечения менее выражены, чем при терапии циклофосфамидом.



А.И. Дядык



А.Э. Багрий



Применение циклофосфамида сопряжено с существенным токсическим влиянием на половые железы, результатом чего являются развитие аменореи и азооспермии, риск которых увеличивается при длительном применении и высоких дозировках.

Лечение циклофосфамидом может осложняться развитием геморрагического цистита, что связано с непосредственным влиянием на эпителиальные клетки мочевого пузыря альдегидного метаболита препарата акролеина. Для уменьшения его концентрации (особенно при пероральном применении) необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Нефротоксичность, ассоциирующаяся со снижением СКФ, повышением уровней креатинина крови и развитием артериальной гипертензии (АГ), является ведущим побочным эффектом ингибиторов кальциневрина — циклоспорина и такролимуса. При этом в почках выявляются облитерирующая артериопатия, гломерулосклероз, тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз. В отличие от алкилирующих агентов циклоспорину и такролимусу не присуща депрессия костного мозга. При лечении циклоспорином и такролимусом возможно развитие гирсутизма и гингивальной гиперплазии.

Применение метотрексата сопряжено с гепатотоксичностью и развитием легочных инфильтратов, проявляющихся кашлем и одышкой, с неблагоприятным прогнозом.

Фотосенсибилизирующие эффекты возможны при применении метотрексата.

Суммируя изложенное выше об эффективности и побочных действиях ИСП, следует отметить, что они сегодня составляют важный компонент в лечении больных СКВ. Однако высокий риск тяжелых осложнений, обусловленных проведением цитостатической терапии, требует строгого подхода к отбору пациентов. В когорту больных СКВ, требующих применения ИСП, должны входить пациенты с тяжелыми поражениями жизненно важных органов, у которых лечение ГК недостаточно эффективно и/или развивается стероидная зависимость, и/или необходимо снижение дозировок ГК. Кроме того, комбинированное применение ИСП с ГК позволяет существенно уменьшить дозировки последних, сохраняя адекватный лечебный эффект. Также возможно использование ИСП у больных СКВ, которые проинформированы о риске развития побочных действий при применении этих лекарственных средств и у которых возможно проведение мониторингирования клинических и лабораторных параметров в ходе лечения с целью своевременного выявления токсических эффектов.

Новые биологические препараты в лечении СКВ

Значительный прогресс, достигнутый за последние два десятилетия в иммунологии, обусловил разработку и внедрение в клиническую практику ряда новых лечебных подходов. В отличие от обсуждаемых выше лекарственных средств, механизм действия которых на иммунопатологические процессы не является избирательным, но обеспечивает неспецифическую иммуносупрессию, новые препараты способны селективно воздействовать на отдельные компоненты иммунной системы (например, строго специфично связываться с определенным видом рецепторов антигенов или цитокинов), что открывает возможности для целенаправленной супрессии специфической популяции/субпопуляции иммунокомпетентных клеток.

Существенные успехи в изучении патогенеза СКВ, создающие базу для разработки новых селективных биологических препаратов, включают: 1) выявление и идентификацию многочисленных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов; 2) установление особенностей процесса апоптоза и его регуляции; 3) определение новых клеточных субпопуляций, участвующих в патогенезе СКВ; 4) установление разнообразных путей передачи сигналов в процессе межклеточной кооперации в ходе иммунного ответа; 5) описание и выявление последовательностей генов, обеспечивающих восприимчивость к СКВ.

Представленные нами выше лечебные подходы, базирующиеся на применении нестероидных противовоспалительных препаратов, противомалярийных агентов, ГК, ИСП, включающих циклофосфамид, азатиоприн, мофетил микофенолат, метотрексат, ингибиторы кальциневрина, лефлуномида, позволяют добиться благоприятного эффекта у значительного количества больных СКВ. Вместе с тем высокий риск развития побочных эффектов при их применении, а также недостаточный у ряда пациентов явились основанием для активного поиска новых лечебных подходов. В последние два десятилетия в эксперименте и многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях продолжают изучаться лечебные возможности, побочные эффекты различных биологических активных агентов, способных селективно воздействовать на отдельные компоненты иммунной системы. Характеристика, лечебные возможности, осложнения и роль биологических препаратов рассматриваются ниже.

Белимумаб. На момент настоящей публикации это пока единственный одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) биологический препарат для лечения больных СКВ; он зарегистрирован и присутствует на фармацевтическом рынке Украины. Белимумаб представляет собой моноклональное антитело к растворимым молекулам одного из важнейших факторов роста В-лимфоцитов (обозначается как BlyS — B-lymphocyte stimulator — «В-лимфоцитарный стимулятор»; также именуется как BAFF — B-cell activating factor — «фактор, активирующий В-клетки»).

Связывание белимумаба с растворимыми молекулами BlyS ингибирует взаимодействие последних с BAFF-рецепторами на поверхности покоящихся и активированных В-лимфоцитов,

а также плазматических клеток, что приводит к истощению их пула и тем самым к уменьшению присущей СКВ генерализованной В-клеточной гиперактивности и снижению выработки аутоантител. Применение белимумаба не ассоциировано с воздействием на В-клетки памяти, поскольку они лишены BAFF-рецепторов. С одной стороны, это может рассматриваться как определенное ограничение препарата (так как эти клетки могут инициировать формирование нового пула В-лимфоцитов, способных к секреции нежелательного репертуара аутоантител); с другой стороны, это свойство может являться и преимуществом (поскольку при использовании белимумаба не нарушается потенциальная способность В-клеток к продукции протективных антител против гриппа, пневмококка, столбняка и др.).

Основанием для одобрения белимумаба в лечении СКВ послужили результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований со схожими протоколами (BLISS-52 и BLISS-76, цифры соответствуют их продолжительности в неделях). В обоих исследованиях у больных имело место активное течение СКВ и они были серопозитивны (титр антинуклеарных аутоантител $\geq 1:80$ или аутоантител к нативной ДНК ≥ 30 ед/мл). В добавление к стандартной терапии больных рандомизировали на прием белимумаба в дозах 1,0 и 10 мг/кг или плацебо; внутривенные инфузии осуществляли в дни 0, 14-й, 28-й, а затем каждые 28 дней. Первичной конечной точкой являлся один из международных индексов активности СКВ — SRI. В каждом из исследований отмечено существенное снижение уровня этого индекса к 52-й неделе лечения при использовании белимумаба в дозе 10 мг/кг в сравнении с приемом плацебо. Эта доза была одобрена FDA для лечения больных с активной формой СКВ.

Лечение белимумабом считается приемлемым у серопозитивных пациентов с активной формой СКВ при отсутствии клинического улучшения при стандартных лечебных подходах. Назначение белимумаба также может быть оправдано у лиц с достаточно высоким уровнем активности СКВ при наличии у них плохой переносимости ГК.

С учетом того, что противопоказания к применению белимумаба включают наличие различных острых и хронических инфекций, перед его назначением необходимо проведение скрининга для исключения ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, туберкулеза, а также цитомегаловирусной инфекции (для лиц, ранее получавших ИСП).

К проблемам, связанным с терапией белимумабом, относятся следующие:

- 1) отсутствие серьезных исследований, в которых его эффективность и безопасность сопоставлялись бы не с плацебо, а с другими препаратами, применяемыми при СКВ (например, мофетила микофенолатом, циклофосфамидом, азатиоприном и др.);
- 2) отсутствие данных о возможных его комбинациях с указанными выше препаратами;
- 3) относительно небольшая продолжительность проведенных исследований, посвященных эффективности белимумаба, что позволяет судить о ее сохранении при длительном (более полутора лет) применении;
- 4) определенное неудобство для пациента (требуются ежемесячные внутривенные введения в условиях стационара);
- 5) достаточно высокая цена (так, в США стоимость лечения в течение первого года достигает 28 тыс. долларов, в то время как для генериков преднизолона — 140 долларов, гидроксихлорохина — 132 долларов, азатиоприна — 468 долларов и мофетила микофенолата — 1224 долларов).

Ритуксимаб представляет собой химерическое (созданное с помощью генной инженерии, сочетающее биологические компоненты человека и мыши) моноклональное антитело (иммуноглобулин класса IgG1 каппа) к антигену CD20, который располагается на поверхности ряда субпопуляций В-лимфоцитов (включая таковые при В-клеточных лимфомах). При его применении уменьшаются количество и функциональная активность В-лимфоцитов.

Этот препарат не имеет формального одобрения FDA и ЕМА для лечения лиц с СКВ, однако в ряде ревматологических центров он применяется у таких больных в случаях невосприимчивости к другим лекарственным средствам. Основные сферы применения ритуксимаба в настоящее время — при терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами, ревматоидным артритом; также возможно его использование при некоторых вариантах системных васкулитов (в частности, при микроскопическом полиангиите).

У ритуксимаба пока отсутствует представительная доказательная база. В двух крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях (EXPLORER и LUNAR) данный препарат не продемонстрировал значимого влияния на параметры активности как СКВ в целом, так и ВГН (III и IV классов) в частности. В настоящее время проводится еще одно исследование (RING) применения ритуксимаба у больных ВГН, результаты которого, вероятно, смогут более четко определить эффективность этого препарата при СКВ.

Другие биологические препараты при СКВ. На разных стадиях изучения сейчас находятся еще несколько различных биологических препаратов, которые применяются при СКВ.

• Лекарственные средства, селективно направленные на компоненты В-клеточного звена иммунной системы.

— Атацепт — recombinantный человеческий протеин, одновременно ингибирующий сразу 2 фактора роста В-лимфоцитов — BlyS и APRIL. К настоящему времени одно из исследований данного лекарственного средства (APRIL-LN) у пациентов с ВГН завершилось преждевременно из-за более высокой частоты побочных эффектов в группе Атацепта. В 2014 г.

были представлены результаты еще одного исследования этого препаратом (APRIL-SLE); показано, что применение Атацепта ассоциировалось с уменьшением количества и степени выраженности обострений СКВ. Однако исследование было закончено досрочно из-за двух случаев фатальных легочных инфекций.

— Абетимус — толерогенный олигомер ДНК, вызывающий развитие толерантности В-лимфоцитов, специфичных в отношении продукции антител к двуспиральной ДНК; при его применении происходит существенное снижение уровней этих аутоантител в циркуляции. Несколько исследований с этим препаратом пока закончились безрезультатно.

— Окрелизумаб — моноклональное антитело к антигену CD20 на поверхности В-клеток (по механизму действия подобен ритуксимабу). Проводится исследование BELONG у лиц с СКВ.

— Эпратузумаб — моноклональное антитело к антигену CD22 на поверхности В-клеток; при его приеме в меньшей степени, чем при использовании моноклональных антител к CD20, уменьшается количество циркулирующих В-клеток. Сейчас продолжается исследование EMBODY у больных с активной СКВ.

• Лекарственные средства, селективно направленные на компоненты Т-клеточного звена иммунной системы.

— Абатацепт — протеин, связывающийся с антигенами CD80/86 на поверхности антигенпредставляющих клеток и В-лимфоцитов; его использование приводит к блокированию стимуляции этими клетками Т-лимфоцитов. Проводится исследование ACCESS этого препарата у лиц с активной СКВ и ВГН.

— Среди биологических препаратов, целенаправленно воздействующих на Т-клеточные компоненты иммунной системы, также изучаются рапамицин и N-ацетилцистеин (способны корректировать нарушения функции митохондрий Т-лимфоцитов); ингибиторы тирозинкиназы (syk); моноклональные антитела к антигену CD40 и др.

• Лекарственные средства, селективно блокирующие провоспалительные цитокины (антицитокиновые препараты).

— Пока на достаточно ранних стадиях изучения применения при СКВ находятся моноклональные антитела сифалимумаб и ронтализумаб (ингибиторы интерферона-альфа), а также тоцилизумаб (блокатор рецептора ИЛ-6).

— Подходы, целенаправленно блокирующие ФНО (оказавшиеся эффективными у больных с ревматоидным артритом и серонегативными спондилоартропатиями), у пациентов с СКВ не смогли продемонстрировать убедительных преимуществ (несколько исследований с инфликсимабом и этанерцептом завершились преждевременно и безрезультатно).

СКВ и беременность

Развитие СКВ преимущественно у женщин репродуктивного возраста требует отдельного обсуждения.

1. Течение СКВ во время беременности может сопровождаться возникновением обострений; их частота более высока у пациенток, имевших до зачатия высокую/умеренную активность заболевания, ВГН (особенно при наличии АГ и/или сниженной функции почек, у лиц с известной морфологической картиной (с III, IV и V классами гломерулонефрита), поражения центральной нервной системы, миокардит, легочную гипертензию. Обострения СКВ могут регистрироваться в любом триместре беременности, а также после родоразрешения. У пациенток с СКВ также повышена частота акушерских (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, кровотечения) и плодовых осложнений (гипотрофия, недоношенность, перинатальная смерть).

2. Важным является планирование гестации у женщин с СКВ. Вынашивание беременности не рекомендуется пациенткам, имевшим до зачатия указанные выше клинические особенности. В ходе гестации за состоянием матери и плода должен осуществляться тщательный клинико-лабораторный и инструментальный контроль при регулярном наблюдении ревматолога, нефролога, невролога, акушера-гинеколога. Наряду с измерением рутинных параметров (уровней артериального давления, показателей массы тела, электрокардиограммы, общеклинических и стандартных биохимических исследований, СКФ, анализов мочи) необходимы также исследования уровней антифосфолипидных антител, антител к двуспиральной ДНК, комплемента (С3 и С4 или CH50), антиSSA/Ro и антиSSB/La-антител, а в последнем триместре — антенатальная оценка частоты сердечных сокращений плода и, возможно, эхокардиография плода.

3. Принципы лечебной тактики у пациенток с СКВ в ходе гестации соответствуют рассмотренным выше для больных СКВ в целом. При отсутствии тяжелых клинических проявлений для контроля активности заболевания может быть достаточным прием противомалярийных средств (гидроксихлорохина), нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена), в части случаев — низких доз глюкокортикоидов (метилпреднизолона ≤ 8 -12 мг/сут под прикрытием антацидных препаратов). При высокой активности СКВ, а также наличии тяжелых клинических проявлений оправдано применение средних/высоких доз ГК (например, метилпреднизолона >12 мг/сут в сочетании с адекватной гастропротекцией). Ряд авторов считают возможным для контроля активности СКВ в ходе гестации использовать азатиоприн. В ходе гестации противопоказано применение циклофосфамида, метотрексата, мофетила микофенолата, циклоспорина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и биологических препаратов.

М.К. Хокберг, Ж. Мартель-Пеллетье, Ж. Монфор и др. от имени исследовательской группы MOVES

Комбинация хондроитинсульфата и глюкозамина в лечении остеоартрита коленного сустава, сопровождающегося болью: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по сравнению с целекоксибом

Остеоартрит (ОА) является самой распространенной формой артрита. При ОА чаще всего поражается коленный сустав, что сопровождается ограничением движений, болью в суставе и его болезненностью, ухудшением качества жизни пациентов. Это заболевание является причиной большого количества визитов к врачу и ассоциируется со значительными социально-экономическими потерями. Учитывая тенденцию к старению населения, ожидается, что в 2020 г. ОА займет 4-е место среди причин стойкой нетрудоспособности.

Стандартная терапия ОА направлена на уменьшение симптомов с помощью анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), однако последние могут вызывать тяжелые гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые побочные эффекты, вследствие чего возникает вопрос об их безопасности при длительном использовании.

Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения ОА (SYSADOA) изучались в различных клинических исследованиях. В частности, в исследовании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) было установлено, что фиксированная комбинация глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и хондроитинсульфата (ХС) эффективна по сравнению с плацебо у больных ОА коленного сустава, сопровождающимся болью (N Engl J Med 2006; 354 (8): 795-808).

При этом первичной конечной точки — уменьшения боли не менее чем на 20% по индексу WOMAC — достигло одинаковое количество пациентов в группе ГГ/ХС и группе целекоксиба 200 мг. Кроме того, у больных с умеренной и тяжелой болью при лечении комбинацией ГГ/ХС наблюдались статистически значимые различия по сравнению с плацебо по таким показателям, как ответ по критериям OMERACT-OARSI ($p=0,001$), снижение боли по индексу WOMAC на 50% ($p=0,02$), оценка боли по индексу WOMAC ($p=0,009$), оценка функции по индексу WOMAC ($p=0,008$), нормализация индекса WOMAC ($p=0,017$) и оценка по опроснику HAQ ($p=0,03$).

Чтобы подтвердить эти благоприятные эффекты ГГ/ХС, было инициировано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA, целью которого было изучить эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГГ/ХС и целекоксиба после 6 мес терапии у пациентов с симптомным ОА коленного сустава и выраженной болью.

Методы

Набор участников в исследование IV фазы исследования Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA осуществлялся в 42 клинических центрах Франции, Германии, Польши и Испании.

Критериями включения были возраст ≥ 40 лет, диагноз ОА коленного сустава в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology — ACR), 2 степень заболевания по Kellgren-Lawrence или 3 радиологическая степень и боль по шкале WOMAC >301 балла из 500 возможных. Пациентов с гастроинтестинальными и/или сердечно-сосудистыми

факторами риска из участия в исследовании исключали.

Участников рандомизировали для получения ГГ/ХС (250/200 мг) по 2 капсулы 3 р/сут или целекоксиба (200 мг) 1 р/сут ежедневно на протяжении 6 мес. В качестве скоромоющего препарата больным разрешалось принимать парацетамол до 3 г/сут (кроме периода времени за 48 ч до клинического обследования).

Первичной конечной точкой было среднее снижение боли по индексу WOMAC после 6 мес терапии. Вторичные конечные точки включали скованность и функцию по индексу WOMAC, оценку по визуально-аналоговой шкале, наличие отека/эффузии сустава, использование скоромоющего препарата,

глобальную оценку активности заболевания и ответа на лечение по мнению врача и пациента, а также связанное со здоровьем качество жизни по опроснику EuroQoL-5D. Все конечные точки анализировали через 30, 60, 120 и 180 дней.

Безопасность оценивали по частоте отмены исследуемых препаратов, связанной с побочными эффектами, изменению различных лабораторных показателей и витальных признаков.

Результаты

Скрининг прошли 763 больных, из них 606 были рандомизированы для получения ГГ/ХС ($n=304$) или целекоксиба ($n=302$). Полностью завершили 6-месячный курс лечения 522 пациента.

Средний возраст больных составил 62,7 года, доля женщин — 83,9%. Изменения 2 степени по Kellgren-Lawrence наблюдались у 327 (62,6%) пациентов. Средняя оценка боли на момент рандомизации составляла $372,0 \pm 41,8$ балла в группе ГГ/ХС и $370,6 \pm 41,4$ балла в группе целекоксиба. После 180 дней терапии она снизилась до $185,8 \pm 7,4$ и $184,7 \pm 7,6$ балла соответственно (разница между группами незначительна; $p=0,917$) (рис.). Дополнительные статистические анализы подтвердили этот результат.

Кроме того, группа ГГ/ХС и группа целекоксиба не различались по абсолютному уменьшению скованности и улучшению функции по соответствующим подшкалам WOMAC (рис.), визуально-аналоговой шкале, частоте ответа на лечение по критериям OMERACT-OARSI, уменьшению отека и эффузии сустава. Частота потребления скоромоющего препарата на протяжении исследования была одинаково низкой в обеих группах

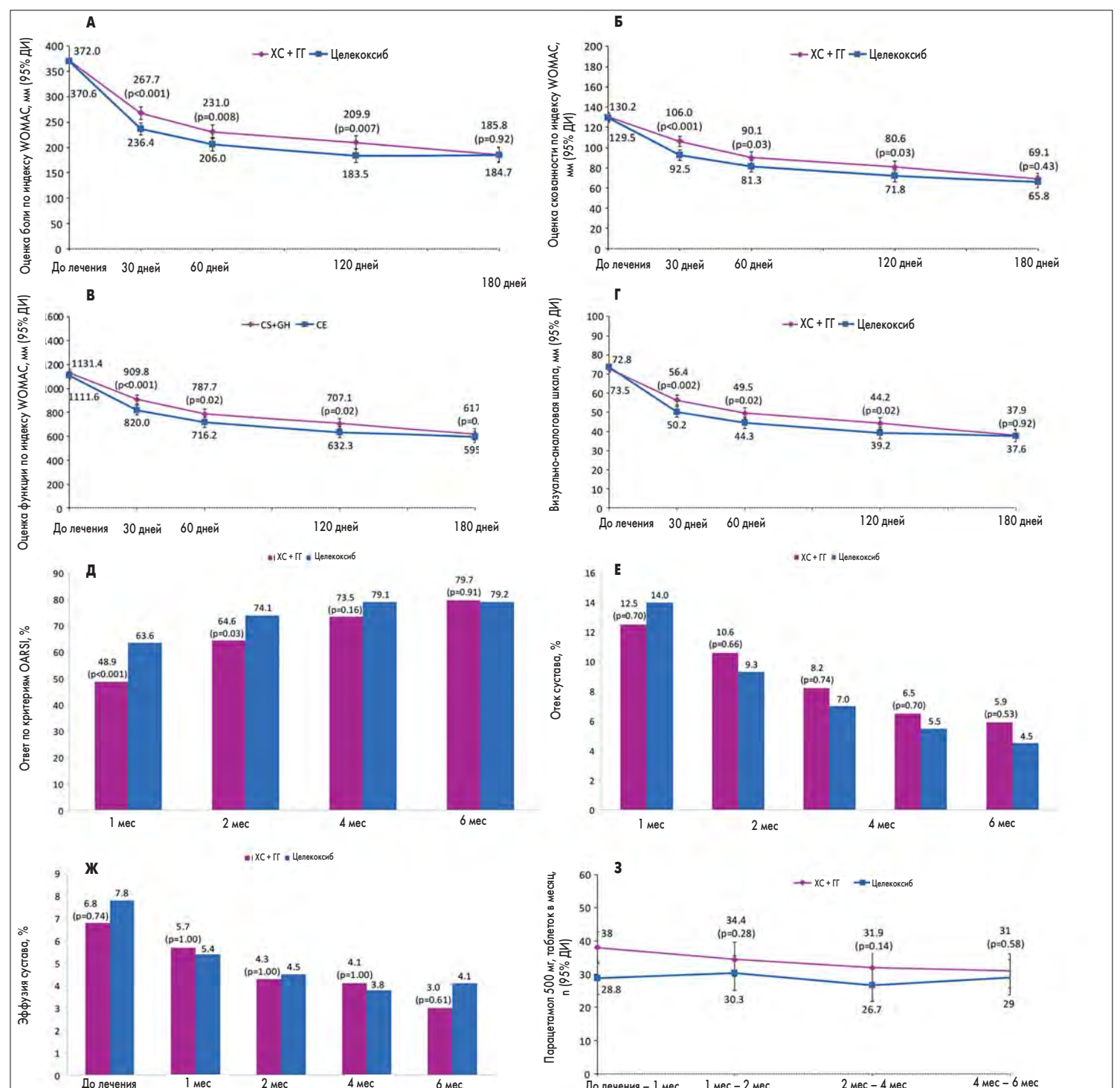


Рис. Динамика боли (А), скованности (Б) и функции сустава (В) по индексу WOMAC, оценок по визуально-аналоговой шкале (Г), ответа на лечение по критериям OMERACT-OARSI (Д), отека сустава (Е), эффузии сустава (Ж) и использования скоромоющих препаратов (З)

кроме першого місяця, в течение которого она была выше в группе фиксированной комбинации. В дальнейшем разницы между группами не наблюдалось.

Все компоненты опросника EuroQoL-5D улучшились в обеих группах. После 6 мес терапии отсутствовали различия между группами в отношении двигательных функций, способности к уходу за собой, повседневной активности, боли/дискомфорта, тревоги/депрессии и общему состоянию здоровья.

Неблагоприятные явления на фоне терапии в целом наблюдались у 50,7% пациентов без различий между группами, летальных исходов зафиксировано не было. Вследствие побочных эффектов исследуемый препарат прекратили принимать 44 (7,3%) больных – по 22 пациента в каждой группе. Лабораторные показатели крови и мочи, витальные признаки и результаты физикального обследования были одинаковыми в обеих группах.

Обсуждение

В исследовании Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA было установлено, что у больных ОА коленного сустава с выраженной болью фиксированная комбинация ХС и ГГ по эффективности уменьшения боли не уступала целекоксибу после 6 мес терапии. Уменьшение боли было клинически значимым и статистически достоверным (на 50% в обеих группах), как и уменьшение скованности (46,9% в группе ГГ/ХС vs 49,2% в группе целекоксиба), а также улучшение функции (45,5 vs 46,4% соответственно). Сопоставимая благоприятная динамика наблюдалась и по другим показателям. Эти результаты подтверждают и расширяют данные, полученные ранее в исследовании GAIT у пациентов с выраженной болью в коленном суставе.

ХС и глюкозамин являются медленнodelействующими препаратами, однако обеспечивают долгосрочное облегчение боли и улучшение функции при ОА. В настоящем исследовании целекоксиб превосходил ГГ/ХС в первые 4 мес лечения (по индексу WOMAC и шкале Хаскиссона), однако через 6 мес терапевтический ответ на ГГ/ХС был таким же, как и на целекоксиб. В большом количестве исследований было установлено, что ХС и глюкозамин обладают противовоспалительными свойствами. Как ХС, так и глюкозамин ингибируют активность металлопротеиназы, высвобождение простагландина E₂, продукцию оксида азота и деградацию гликозаминогликанов, а также стимулируют синтез гиалуроновой кислоты в суставе. ХС также стимулирует синтез коллагена, в то время как глюкозамин ингибирует высвобождение простагландинов. Тем не менее, несмотря на это, обе субстанции благоприятно влияют на патологические процессы, лежащие в основе ОА. В многочисленных исследованиях были получены указания на то, что многие из этих эффектов синергически усиливаются при комбинированной терапии ХС и глюкозамином. Целекоксиб, в свою очередь, ингибирует синтез простагландинов путем блокирования фермента циклооксигеназы-2, что обеспечивает быстрое уменьшение признаков и симптомов ОА коленного сустава, однако он не влияет на другие патофизиологические процессы, свойственные данному заболеванию. Различия в механизмах действия подтверждаются результатами настоящего исследования, в соответствии с которыми целекоксиб

проявлял более выраженный и более быстрый эффект в первые 120 дней терапии, но через 6 мес группы целекоксиба и ГГ/ХС по всем оцениваемым параметрам не различались.

Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость в данной популяции пациентов. Тем не менее следует отметить, что из исследования исключали больных с повышенным кардиоваскулярным или гастроинтестинальным риском. Известно, что целекоксиб повышает риск кардиоваскулярных тромботических событий, застойной сердечной недостаточности и гастроинтестинальных событий по сравнению с плацебо; в Европейском Союзе этот препарат противопоказан пациентам с диагностированными заболеваниями периферических артерий и ишемической болезнью сердца.

ХС и глюкозамин рекомендуются многими практическими руководствами по ОА. При этом указывается на субоптимальную эффективность и вероятность тяжелых побочных эффектов при длительном использовании анальгетиков, НПВП и опиоидов. В настоящем исследовании показаны долгосрочная эффективность и безопасность фиксированной комбинации ГГ/ХС, которую можно назначить в дополнение или в качестве альтернативы НПВП, особенно пациентам с кардиоваскулярными или гастроинтестинальными состояниями, являющимися противопоказанием к назначению НПВП.

Таким образом, результаты исследования Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA продемонстрировали, что в отношении уменьшения боли

в коленном суставе у пациентов с ОА фиксированная комбинация ГГ/ХС как минимум не уступает целекоксибу при сопоставимом профиле безопасности. Использование этой комбинации SYSADOA является эффективным и безопасным методом лечения для широкого спектра больных ОА с сопутствующими кардиоваскулярными и/или гастроинтестинальными заболеваниями.

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

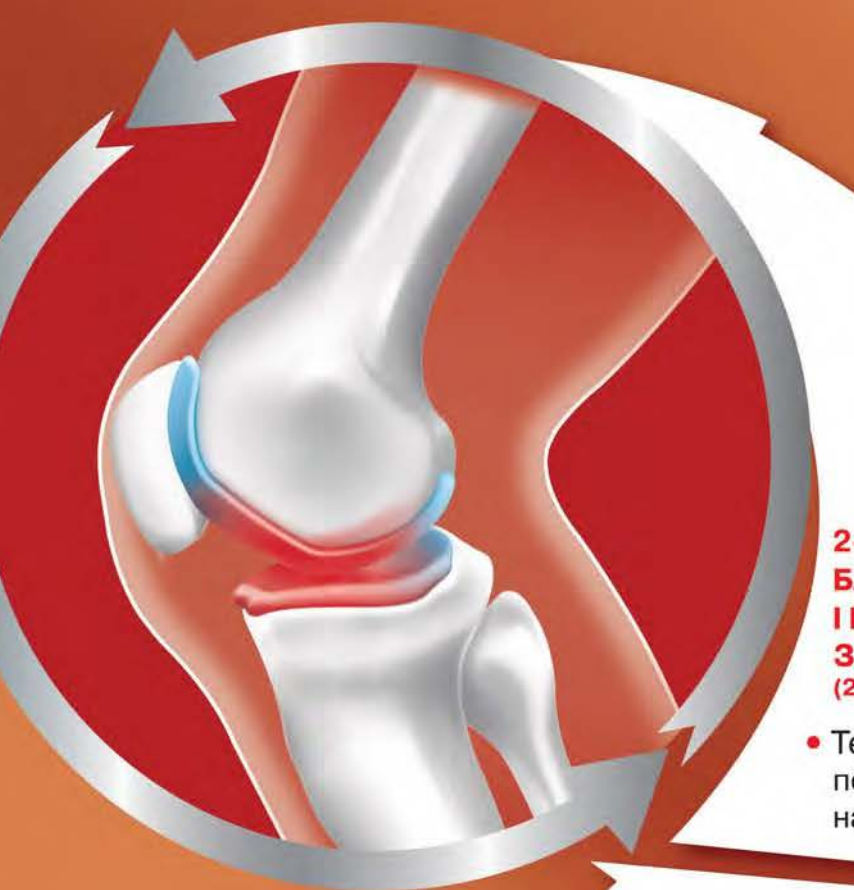
Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan 14. pii: annrheumdis-2014-206792.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ




ПОСИЛЕНИЙ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ*



ТЕРАФЛЕКС АДВАНС®
Лікарський засіб комплексної дії для усунення болю та відновлення хрящової тканини суглобів та хребта.
60 капсул
глюкозаміну сульфат 250 мг
натрію хондроїтину сульфат 200 мг
ібупрофен 100 мг
Разова доза = 2 капсули

**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі



*До складу Терафлекс Адванс®, на відміну від Терафлекс®, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 13.12.2010. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається, та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Інформація для спеціалістів

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, к.м.н., А.А. Кондрашов, кафедра факультетской терапии им. А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Болевой синдром в ревматологии

За последние годы наши представления о природе и механизмах развития остеоартроза (ОА) претерпели значительные изменения. Еще несколько десятилетий назад изменения в хряще при ОА рассматривались только как следствие естественной возрастной инволюции и дегенерации. В настоящее время ключевая роль в развитии болезни отводится воспалению и изменениям субхондральной кости. В зарубежной литературе также широко используется термин «остеоартрит», подчеркивающий важную роль воспаления в развитии заболевания. Остеоартротические заболевания являются результатом нарушений нормальных процессов синтеза и деградаци в хондроцитах, матриксе суставного хряща, а также в субхондральной кости, которые развиваются под влиянием механических и биологических факторов. Ведущим клиническим симптомом ОА является боль в суставах. Источником болевых ощущений могут быть синовиальная оболочка, капсула сустава, периапартулярные связки, периапартулярные мышцы (при их спазме), надкостница и субхондральная кость. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы возникновения.

Типы боли при остеоартрозе

Механический тип — боль возникает под влиянием дневной физической нагрузки и стихает после ночного отдыха. Механизм развития связан со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. Это самый частый тип болей при ОА.

Непрерывные тупые ночные боли чаще в первой половине ночи обусловлены венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрисуставного давления.

Стартовые боли кратковременные (15-20 минут), возникают после периода покоя и проходят на фоне двигательной активности. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит — фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки.

Постоянные боли обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита.

Синовит, помимо боли в суставе как при движении, так и в покое, характеризуется утренней скованностью, припухлостью сустава, локальным повышением кожной температуры.

Блокадная боль — внезапно возникающая резкая боль, блокирующая движения в суставе и обусловленная периодическим ущемлением секвестра хряща (суставной «мышы»).

Клиническая картина ОА зависит от локализации патологического процесса. Наиболее значимыми и инвалидизирующими формами ОА являются остеоартроз тазобедренного (коксартроз) и коленного (гонартроз) суставов.

Коксартроз (КА) — наиболее частая и тяжелая форма ОА, которая обычно заканчивается прогрессирующим нарушением функции сустава вплоть до полной ее потери. Отмечено, что, если КА развивается в возрасте до 40 лет, это обычно связано с дисплазией сустава (врожденная дисплазия вертлужной впадины). Первые клинические симптомы (боль, ограничение объема движений) появляются при

отсутствии рентгенологических изменений сустава, они обусловлены мышечным спазмом.

Для КА характерны:

- боль в паховой области (ягодичной, поясничной, иррадиация в коленный сустав);
- ограничение движений в суставе (внутренняя, наружная ротация);
- при длительном течении — гипотрофия мышц бедра;
- укорочение конечности — вначале за счет спазма мышц, затем вследствие деформации головки бедра;
- при поражении двух тазобедренных суставов — характерная «утиная походка» (переваливание таза и туловища то в одну, то в другую сторону).

К факторам прогрессирования КА относятся:

- возраст;
- интенсивность боли (>60 мм по ВАШ в сочетании с интрамедуллярным отеком по данным магнитно-резонансной томографии — фактор риска эндопротезирования);
- гипотрофия мышц;
- реактивный синовит;
- отек костного мозга (фактор риска быстрого прогрессирования ОА, остеонекроза);
- локальный остеопороз.

Гонартроз — вторая по частоте локализация деформирующего ОА. Рентгенологические признаки гонартроза обнаруживаются у 30% больных обоих полов старше 65 лет. Основным симптомом является боль механического типа, возникающая при ходьбе, в особенности во время спуска или подъема по лестнице. Боли локализируются в передней или внутренней частях коленного сустава и могут иррадиировать в голень. У больных появляется ощущение «подкашивания ног». Объем движений ограничен в основном при сгибании коленного сустава, но полностью движения не блокируются. При длительном течении болезни уменьшается объем разгибательных движений в суставах.

Выделяют несколько вариантов гонартроза:

- ОА бедренно-надколенного (фemoropatellarного) сочленения;
- ОА медиальной и латеральной части бедренно-большеберцового сустава.

В дебюте заболевания чаще поражается бедренно-надколенный сустав, что вызывает боль при разгибании в передней части сустава, особенно во время ходьбы по лестнице и при поколачивании по надколеннику. При вовлечении бедренно-большеберцового сустава появляются боли при пальпации суставной щели, варусные или вальгусные отклонения, гиперподвижность в суставе. Постепенно нарастает деформация сустава, появляется атрофия мышц. Почти у половины больных обнаруживается девиация коленных суставов (*genu valgum* и *genu valgum*). За счет ослабления боковых связок появляется нестабильность сустава при латеральных движениях, или симптом «выдвижного ящика». При длительно

протекающем гонартрозе может возникнуть блокада сустава, связанная с появлением в суставной полости так называемой суставной «мышы». Поражение бедренно-большеберцового сочленения может осложняться остеонекрозом мыщелка бедра, что наблюдается чаще при варусной девиации.

Терапевтическая тактика при ОА направлена на решение следующих задач:

- механическая разгрузка пораженных суставов;
- купирование синовита;
- предотвращение прогрессирования заболевания.

Целями медикаментозной терапии являются купирование болевого синдрома и воспалительного процесса в синовиальной оболочке, а также стимуляция метаболических процессов в хряще.

В настоящее время в лечении ОА используют две категории препаратов, модифицирующих симптомы болезни:

- быстродействующие препараты (парацетамол (не более 1,5 г/сут), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ненаркотические анальгетики (трамадол), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно (только при реактивном синовите);
- медленнодействующие препараты (эффект проявляется через 6-8 недель от начала терапии) — глюкозамин, хондроитин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои, гиалуроновая кислота (внутрисуставно) и др.

Другим ревматическим заболеванием с типичным болевым синдромом является подагрический артрит.

Подагра — это наиболее распространенное и известное заболевание из группы микрокристаллических артритов, для которых характерно выпадение кристаллов в синовиальную жидкость, импрегнация ими суставных и околосуставных тканей, развитие синовитов. Подагра представляет собой системное заболевание, обусловленное нарушением пуринового обмена, повышением уровня мочевой кислоты (МК) и накоплением в суставных и/или околосуставных тканях кристаллов моноурата натрия.

Существуют два классических подхода к лечению острого приступа подагры. С одной стороны, раннее назначение больших терапевтических доз НПВП, с другой — применение колхицина (0,5 мг 4 раза в сутки). При этом следует отметить значительное число побочных эффектов при применении колхицина. Внутрисуставное введение ГКС назначают при поражении одного или двух суставов и невозможности использования НПВП или колхицина.

Важнейшее место в лечении ревматических заболеваний принадлежит НПВП. Противовоспалительная и анальгетическая активность НПВП связана с уменьшением продукции простагландинов и обусловлена способностью ингибировать провоспалительный изофермент циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Развитие побочных реакций, присущих большинству НПВП, связано с одновременным подавлением физиологического фермента ЦОГ-1.

Вместе с тем накапливаются данные о том, что противовоспалительное и анальгетическое действие НПВП объясняется не только подавлением ЦОГ. Предполагают, что НПВП ингибируют активацию и хемотаксис нейтрофилов и уменьшают продукцию токсических кислородных радикалов в стимулированных нейтрофилах, тормозят активность фактора транскрипции NF-κB, ингибируя стимуляцию синтеза оксида азота.

Показано, что НПВП обеспечивают длительную (включая ночную) анальгезию без развития зависимости, как при применении наркотических анальгетиков.

**ОПТИМАЛЬНИЙ БАЛАНС
МІЖ ЕФЕКТИВНІСТЮ ТА БЕЗПЕКОЮ¹⁻⁵**

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

МОВАЛІС®
мелоксиком

Склад діючої речовини: 1,5 мг препарату містить 1,5 мг мелоксикаму. 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакологічна група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A С04. **Показання.** Таблетки. Короткочасне симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Розчин для ін'єкцій. Короткочасне симптоматичне лікування гострого артриту та синовіального синовіту. Розчин для ін'єкцій. Короткочасне симптоматичне лікування гострого нападу ревматичного артриту та синовіального синовіту, коли нервовий та респіраторний шляхи застосування не можуть бути застосовані.

Протипоказання. Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до окремих компонентів з подібного діє, також як НПЗП, острий мелоксикам на слід призначати пацієнтам, у яких виникли серйозні астені, нирковий, серцево-судинний набір або кров'яні жидкі після прийому препарату чи інш. НПЗП. III триместр вагітності; діти та підлітки віком до 16 років (для таблеток) та до 18 років (для розчину для ін'єкцій); шлуночково-кишкове кровотеча або перфорація, поч. кишка з попередньою перфорацією НПЗП в анамнезі; острий або рецидивуючий печінковий синдром/печінкова недостатність (для обох форм лікування); підвищені ризики виникли (наприклад, тяжка печінкова недостатність, також ниркова недостатність, без застосування діалізу); шлуночково-кишкове кровотеча, цереброваскулярно кровотеча в анамнезі; або інші порушення згортання крові; також серйозна недостатність, лікування периферичного болю при кардіоному шлуночків (АКШ); адреналова для розчину для ін'єкцій; розчин (висновок) або серйозне застосування антикоагулянтів, через можливе збільшення внутрішньої кровотечі гематоми.

Побічні реакції. Частота побічних ефектів, що спостерігаються, шлуночково-кишкове порушення. Може спостерігатися печінковий синдром, перфорація або шлуночково-кишкове кровотеча (див. Розділ «Особливості застосування»). Також можливі розлади у сфері зору: набір та затримання у сфері ін'єкцій, біль у м'язах ін'єкцій. **Категорія вагітності.** 3-й триместр. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій: Сінтез, Франція; Берлінгер Інґельгейм, Ессено, СА, Іспанія. **Таблетки:** Берлінгер Інґельгейм Еллас А.Е., Італія. **Регістраційні посвідчення.** Розчин для ін'єкцій: UA/2483/02/01. Таблетки: UA/2483/02/01; UA/2483/02/02.

¹Дані інформації містяться в інструкції для медичного застосування препарату Моваліс.
²Інформація для розширення у спеціалізованому виданні, призначеному виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на симпозіумах, конференціях, онкологічних та інших наукових зборах з медичної тематики.

Показання:
¹ Lallier-Caplier L, et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001; 50 (Suppl 1): S5-S9. 2. Gargan P, Huang E. Meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting: the results of the IMPROVE trial. *ESHA* 2002; Ann Eur Cong Rheumatology, Stockholm, 12 - 15 Jun 2002 Ann Rheum Dis 41 (Suppl 1): 421 (2002). 3. Singh G, et al. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004; 117 (2): 100-106. 4. Bach H, et al. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with hepatic cirrhosis in comparison with healthy volunteers. *Can Drug J* 1994; 117 (2): 97-107. 5. Bach H, Jones JM, et al. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43 (1): 33-40.

Представлено «Берлінггер Інґельгейм РДВ ГмбХ» згідно Ко КТ в Україні в: Київ, 01032, вул. Львів Топограф, 57, 17 поверх, тел.: (044) 494-12-95.

НОВОСТИ



Однако следует отметить, что до настоящего времени применение НПВП не решило проблему борьбы с хроническим болевым синдромом. Это объясняется, в частности, необходимостью использования препаратов в течение длительного времени и связанной с этим проблемой безопасности НПВП.

Мелоксикам (Мовалис) — НПВП, обладающий высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, что подтверждено исследованиями с использованием различных стандартных методов *in vitro* и *in vivo* и обуславливает высокий профиль гастроинтестинальной безопасности. Терапевтическое действие препарата изучено более чем в 230 клинических исследованиях, в которых принимали участие свыше 30 тыс. пациентов. Международный опыт применения Мовалиса показал его высокую эффективность при остеоартрозе при низкой частоте побочных реакций.

В зарубежных исследованиях были показаны высокая эффективность и безопасность Мовалиса в таблетированной форме в суточной дозе 15 мг при лечении спондилеза (спондилоартроза) с болевым синдромом. По данным Д.А. Шеметова, эффективность Мовалиса составила 80%, безопасность — 88%. Селективное ингибирование ЦОГ-2 позволяет использовать препараты этой группы и при хроническом варианте течения болевого синдрома.

Важным является использование ЦОГ-2 Мовалиса в инъекционной форме 1,5 мл раствора для глубоких инъекций, содержащего 15 мг мелоксикама. Сравнение внутримышечного и перорального применения мелоксикама у 68 здоровых добровольцев и более чем у 800 пациентов, страдающих артритом и люмбаго, показало, что при острых воспалительных ревматических заболеваниях действие мелоксикама при внутримышечном введении начинается быстрее по сравнению с приемом внутрь.

Таким образом, мелоксикам (Мовалис) является эффективным и хорошо переносимым препаратом как при внутримышечном введении, так и при пероральном приеме. Наличие инъекционной формы Мовалиса позволяет использовать принцип ступенчатой терапии болевых синдромов: в остром периоде показано внутримышечное введение Мовалиса в суточной дозе 15 мг (в течение 3 дней) с последующим переходом на пероральную терапию препаратом в той же дозе в течение 2 недель.

Использование патогенетически обоснованной противовоспалительной терапии болевых синдромов в ревматологии позволяет не только решить проблему боли, но и предотвратить в большинстве случаев развитие рецидива заболевания и функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата.

Литература

- Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии // РМЖ. 2004; 12(20): 1133-1136.
- Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.
- Ревматология: учеб. пособие / Под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 448 с.
- Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum. 1986; 29(8): 1039-1049.
- Altman R., Alarcón G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. 1991; 34: 505-514.
- Dinesh Khanna, John D. Fitzgerald, Pujia P. Khanna et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care & Research Vol. 64, №10, October 2012, pp. 1431-1446.

Статья печатается в сокращении.
Медицинский совет в поликлинике,
№ 1, 2013 г.

Контроль ревматоидного артрита может снижать кардиоваскулярный риск

По данным Национальных институтов здоровья (NIH), в США ревматоидным артритом (РА) страдают 1,5 млн человек (0,6% взрослого населения), при этом у женщин это аутоиммунное заболевание встречается значительно чаще, чем у мужчин. В ряде эпидемиологических исследований применение различных иммуномодулирующих препаратов ассоциировалось со снижением риска кардиоваскулярных событий у пациентов с РА. Целью настоящего исследования было изучить связь между активностью заболевания и кардиоваскулярным риском.

Для анализа использовали данные сервоамериканского реестра CORONA, в котором 24 989 пациентов с РА на протяжении 3 лет наблюдались 268 ревматологами. Женщин было 76%, большинство пациентов страдали РА в течение 10 лет и дольше. Нестероидные противовоспалительные препараты или селективные ингибиторы ЦОГ-2 применяли у 61% больных, метотрексат — у 84%, антагонисты фактора некроза опухоли — у 48%.

В результате выявлена четкая тенденция к уменьшению риска кардиоваскулярных событий при улучшении контроля РА: при снижении активности заболевания на 10 баллов по шкале CDAI сердечно-сосудистый риск уменьшался на 26%, при переводе РА с высокой активностью в состояние ремиссии — на 53%. Снижение риска оставалось статистически значимым и после поправки на наличие кардиоваскулярных заболеваний, использование кортикостероидов, НПВП или селективных ингибиторов ЦОГ-2, а также после изменения терапии РА.

Таким образом, снижение активности или достижение ремиссии РА ассоциируется с достоверно меньшей частотой кардиоваскулярных событий независимо от типа применяемых антиревматических препаратов.

Solomon D.H., Reed G., Kremer J.M. et al.
Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events.
Arthritis Rheumatol. 2015 Mar 16.

Опубликовано первое руководство EULAR по визуализации при спондилоартрите

Спондилоартриты — группа системных воспалительных заболеваний, для которых характерны частое вовлечение в воспалительный процесс крестцово-подвздошных сочленений, позвоночника; наличие периферического моно- или олигоартрита; серонегативность по ревматоидному фактору; отсутствие ревматоидных узелков; семейные случаи заболевания; ассоциация с HLA-B27 антигеном; поражение слизистых оболочек; воспалительные заболевания кишечника и т.д. Первоочередная роль в диагностике спондилоартрита принадлежит визуализирующим методам.

2 апреля Европейская антиревматическая лига (EULAR) опубликовала первые рекомендации по визуализирующим

исследованиям в клиническом ведении аксиального и периферического спондилоартрита. В документе освещены все доступные методы визуализации, а именно: традиционная рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, однофотонно-эмиссионная КТ, двухэмиссионная рентгеновская абсорбциометрия и сцинтиграфия. В разработке руководства приняли участие 22 члена рабочей группы EULAR — ревматологи, радиологи и методологи из 11 стран.

Среди ключевых рекомендаций EULAR:

- **аксиальный спондилоартрит** — диагностика: традиционная рентгенография крестцово-подвздошного сочленения, в сомнительных случаях — МРТ; мониторинг активности заболевания: МРТ крестцово-подвздошного сочленения и/или позвоночника; мониторинг структурных изменений; рентгенография крестцово-подвздошного сочленения и/или позвоночника; прогнозирование эффективности терапии; МРТ;
- **периферический спондилоартрит** — диагностика, мониторинг активности заболевания и структурных изменений: УЗИ или МРТ;
- **подозреваемый перелом позвонка при аксиальном спондилоартрите** — традиционная рентгенография;
- **остеопороз** при аксиальном спондилоартрите без синдесмофитов в поясничном отделе позвоночника — традиционная рентгенография; с синдесмофитами в поясничном отделе на рентгенограммах: двухэмиссионная рентгеновская абсорбциометрия тазобедренного сустава плюс двухэмиссионная рентгеновская абсорбциометрия позвоночника в боковой проекции или количественная КТ позвоночника;
- МРТ проводится во всех случаях, когда результаты традиционной рентгенографии отрицательные, но имеются клинические подозрения;
- МРТ в качестве первичного исследования рекомендуется пациентам молодого возраста и беременным;
- сцинтиграфия и УЗИ для диагностики сакроилеита не рекомендуются.

Mandl P., Navarro-Compan V., Terslev L. et al.
EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice.
Ann Rheum Dis. 2015 Apr 2. pii: annrheumdis-2014-206971.

Парацетамол не эффективен при боли в спине, остеоартрите коленного и тазобедренного сустава

В фармакотерапии умеренно выраженной ноцицептивной боли, в частности боли в спине и остеоартритической боли, в качестве средства первой линии часто рассматривается парацетамол. Популярность этого препарата определяется его относительно хорошей переносимостью и низким риском развития тяжелых побочных эффектов.

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность парацетамола в ведении боли в спине и остеоартрита

(ОА) коленного или тазобедренного сустава.

В базах данных Medline, Embase, AMED, CINAHL, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts и Cochrane Central Register of Controlled Trials проведен систематический поиск рандомизированных контролируемых исследований, в которых парацетамол сравнивали с плацебо у пациентов с болью в шейном отделе или нижней части спины либо у больных ОА коленного или тазобедренного сустава. Первичными конечными точками были влияние терапии на боль, функциональные нарушения и качество жизни, вторичными конечными точками — побочные эффекты, комплаенс и применение скорпомощных препаратов.

В итоге в метаанализ включили 13 исследований. Доказательства высокого качества свидетельствовали о том, что парацетамол не эффективен в снижении интенсивности боли (средневзвешенная разница — 0,5; 95% доверительный интервал — ДИ — от -2,9 до 1,9), уменьшении функциональных нарушений (0,4; ДИ от -0,7 до 2,5) или улучшении качества жизни (0,4; ДИ от -0,9 до 1,7) в краткосрочной перспективе у пациентов с болью в нижней части спины. В отношении ОА коленного или тазобедренного сустава имелись доказательства высокого качества, что парацетамол обеспечивает достоверный, но клинически незначимый эффект на боль (-3,5; ДИ от -5,5 до -1,9) и функциональные нарушения (-2,9; ДИ от -4,9 до -0,9) в краткосрочной перспективе. Количество пациентов с любыми побочными эффектами (относительный риск — ОР — 1,0; 95% ДИ 0,9-1,1) и с тяжелыми побочными эффектами (ОР 1,2; 0,7-2,1), а также больных, досрочно завершивших исследование вследствие побочных эффектов (ОР 1,2; ДИ 0,9-1,5), было одинаковым в группах парацетамола и плацебо. По приверженности к лечению (ОР 1,0; ДИ 0,9-1,1) и применению скорпомощных препаратов (ОР 0,7; ДИ 0,4-1,3) группы также не различались. Кроме того, доказательства высокого качества указывали на то, что у пациентов, принимавших парацетамол, почти в 4 раза повысился риск патологических результатов лабораторных исследований, характеризующих функцию печени (ОР 3,8; ДИ 1,9-7,4); тем не менее клиническая значимость данного эффекта не установлена.

На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что парацетамол не эффективен в лечении боли в нижней части спины и обеспечивает минимальный и клинически незначимый краткосрочный обезболивающий эффект у пациентов с ОА. Роль парацетамола в клинических руководствах по ведению вышеуказанных состояний должна быть пересмотрена.

Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al.
Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials.
BMJ. 2015 Mar 31; 350: h1225.

Подготовил **Алексей Терещенко**

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Проблеми безпеки та ефективності сучасних протиподагричних препаратів

Подагра – хронічне захворювання, пов'язане з порушенням сечокислого обміну, що полягає у підвищенні вмісту в крові сечової кислоти (гіперурикемії) і відкладенні її у вигляді моноурату натрію в тканинах опорно-рухового апарату й внутрішніх органах. Подагра є найпоширенішим запальним захворюванням суглобів у чоловіків: на неї страждає до 2% дорослого населення. Крім того, сьогодні спостерігається стрімке зростання кількості хворих на подагру. Незважаючи на розуміння патогенезу хвороби й можливості ефективної її терапії, подагру часто не діагностують або діагностують пізно, а ефективне лікування супроводжується низкою побічних ефектів.



І.Ю. Головач

Водночас подагра є патологією з високим індексом коморбідності, вона пов'язана з низкою супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, ниркову недостатність, цукровий діабет, ожиріння та гіперліпідемію. Наявність цих супутніх захворювань і застосування препаратів для їх лікування натомість можуть сприяти розвитку подагри. Це також впливає на вибір терапії подагри у кожного конкретного пацієнта через можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами і високим ризиком розвитку побічних ефектів. У таблиці наведено важливі взаємодії між протиподагричними препаратами та тими, що найчастіше використовуються в лікуванні коморбідних станів.

Загальновізнано, що головним предиктором розвитку подагри є гіперурикемія. При перевищенні певного рівня сечової кислоти в сироватці крові (>400 мкмоль/л) відбувається насичення тканин моноуратом натрію, створюються умови для його кристалізації, а отже, розвитку подагри. Європейська протиревматична ліга (EULAR) рекомендує вважати гіперурикемією стан, коли рівень сечової кислоти досягає >360 мкмоль/л, що ґрунтується на результатах досліджень, які продемонстрували 4-кратне збільшення ризику розвитку подагри у чоловіків і 17-кратне – у жінок при перевищенні вказаного рівня.

Багаторічний перебіг гіперурикемії може призвести до утворення депозитів уратів без симптомів, а іноді й пов'язаних із субклінічним запаленням; далі – інтермітуючі епізоди гострого запалення, викликані відкладанням кристалів моноурату натрію в порожнині суглоба; з часом відстані між цими атаками (спалахами запалення) зменшуються, артрит набуває хронічного перебігу, а запалення – персистуючого характеру; наступний етап – структурне пошкодження суглобів внаслідок хронічного запального процесу і руйнування суглобових структур тофусами (депозитами моноурату натрію).

Ведення подагри охоплює і об'єднує два напрями: по-перше, адекватне лікування гострих подагричних епізодів, по-друге, стійке зниження сироваткового рівня уратів до <360 мкмоль/л (6 мг/дл), щоб запобігти рецидивам і сприяти розсмоктуванню тофусів. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин і глюкокортикостероїди (ГК) були основою лікування гострих подагричних епізодів упродовж багатьох років. Окрім того, алопуринол є лікарським засобом, який найчастіше використовують у довгостроковій уратзнижувачій терапії з моменту його першого застосування в 1960-х роках. В останні 5-7 років спостерігається відродження інтересу до ведення подагри, знайдено нові терапевтичні можливості як для лікування гострої подагри (інгібітори інтерлейкіну-1 – IL-1), так і для зниження рівня уратів (фебуксостат, пеглотиказа).

Терапевтичні можливості при гострому нападі подагри полягають у застосуванні НПЗП, колхіцину та ГК. При виборі препарату для купірування гострої подагри враховують супутню патологію, функцію нирок і відповідь на попереднє лікування.

Колхіцин. Цей препарат – один із найдавніших серед тих, що використовуються

в лікуванні подагри. Протизапальний ефект колхіцину зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів і пригніченням їх міграції, підпорядкованої хемотаксису. Однак, незважаючи на видимість повної розшифровки протизапального механізму дії препарату, з'являється велика кількість доказів мультифасеточного характеру його ефектів. Колхіцин порушує розподіл молекул адгезії на поверхні нейтрофілів та ендотеліальних клітин, значно пригнічуючи взаємодію між лейкоцитами й ендотеліальними клітинами, втручаючись у процес трансміграції. Більше того, біологічна дія цього лікарського засобу залежить від його дози. У мікромолярних концентраціях він пригнічує інфламасомозалежну активацію каспаз-1/NALP3, вивільнення інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) та експресію L-селектину на нейтрофілах. У наномолярних концентраціях колхіцин блокує вивільнення хемотаксичних факторів нейтрофільними лізосомами, адгезію нейтрофілів до ендотелію шляхом зменшення молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, пригнічує виділення супероксидних аніонів нейтрофілами. У високій концентрації препарат впливає на експресію генів HUVES (клітини ендотелію), які відіграють велику роль у запаленні та міграції нейтрофілів.

Максимальний рівень колхіцину в сироватці крові досягається протягом 1-3 год незалежно від способу застосування (перорально чи парентерально), тому він є дієвим засобом при гострому нападі подагри. Рівень плазмової концентрації препарату знижується швидко, але його екскреція триває кілька днів, це пояснюється тим, що він тривалий час залишається у зв'язаному стані. Близько 20% усієї дози колхіцину екскретується нирками. Важливо пам'ятати, що препарат піддається інтенсивному метаболізму в печінці за участю системи цитохрому C450, у зв'язку з чим лікарські засоби, які також зв'язуються з цим білком, можуть впливати на його фармакокінетику й фармакодинаміку.

Колхіцин має вузький терапевтичний індекс і дозозалежну шлунково-кишкову токсичність, це зумовлює погану переносимість, особливо у пацієнтів літнього віку з нирковою й серцевою недостатністю.

У 2010 р. опубліковано дослідження AGREE (The Acute Gout Flare Receiving Colchicine Evaluation), в якому дані вибору дози колхіцину отримали трактування з позицій доказової медицини. Це багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження гострого подагричного артрити, в якому порівнювали ефект дози 1,8 мг колхіцину, прийнятої за 1 год, з дозою 4,8 мг, прийнятою за 6 год. Низькі дози препарату продемонстрували профіль небажаних явищ, аналогічний прийому плацебо. Висока доза асоціювалася зі значною діареєю у 76,9% хворих, нудотою та іншими побічними реакціями. Однак при прийомі низьких доз у 23% пацієнтів також розвинулася діарея, але вона була нетяжкою на відміну від такої у хворих, які отримували високі дози. Це вказує на те, що старі схеми лікування гострого нападу подагри, коли колхіцин призначали по 0,6 мг щогодини до повного купірування нападу, є надто токсичними, а за дієвістю не відрізняються від використання низьких доз. Саме у дослідженні AGREE продемонстровано співставну дію низьких і високих доз колхіцину.

У той час як прийом НПЗП і ГК може викликати серцево-судинний ризик, існують дані нещодавніх досліджень, у яких зазначено, що колхіцин може відігравати певну роль у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань. У ретроспективному дослідженні хворих на подагру (n=1288) використання колхіцину було пов'язане зі значно нижчою частотою інфаркту міокарда (1,2 проти 2,6%; p=0,03). У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнтів зі стабільною стенокардією (n=532) використання колхіцину 0,5 мг на день у комбінації зі статинами та інших стандартних стратегій вторинної профілактики асоціювалося зі зменшенням частоти гострого коронарного синдрому, позалікарняної зупинки серця та кардіоемболічного ішемічного інсульту (відношення ризиків 0,33; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,18-0,59; p<0,001). Отже, саме колхіцин може бути препаратом вибору при гострому епізоді подагри у пацієнтів із серцево-судинними ризиками та у випадках, коли застосування НПЗП протипоказане. Взаємодії між колхіцином та інгібіторами CYP3A4 і P-глікопротеїну (наприклад, дилтіазем, верапаміл, еритроміцин, кларитроміцин, кетоназол, ітраконазол, циклоспорин А) добре відомі і були пов'язані з летальним наслідком. CYP3A4 бере участь у метаболізмі колхіцину, при цьому одночасне введення інгібіторів CYP3A4 може призвести до накопичення колхіцину й зростання його токсичності. При одночасному застосуванні з цими препаратами дозу колхіцину необхідно зменшувати. Звичайною схемою використання колхіцину є старт із дози 1,2 мг із подальшим прийомом у дозі 0,6 мг через 1 год. При застосуванні з інгібіторами CYP3A4 і P-глікопротеїну дозу колхіцину знижують: 0,6 мг із подальшим прийомом через 1 год у дозі 0,3 мг.

Інгібітори інтерлейкіну-1. Головним індуктором розвитку гострого запалення у хворих на подагру є стимуляція кристалами сечової

кислоти синтезу IL-1 β , що опосередковується через систему Toll-подібних рецепторів, розташованих на поверхні моноцитів і мононуклеарних клітин синовіальної оболонки, шляхом активації цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну), що, у свою чергу, активує каспазу-1, під дією якої утворюється активна форма IL-1 β ; залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, запускаючи каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів у вогнище запалення й виділення зрілих форм прозапальних білків. Крім того, саме гіперпродукція IL-1 β у хворих на подагру може бути причиною розвитку у місцях відкладення кристалів моноурату натрію хронічного запалення й деструктивних процесів. Застосування інгібіторів IL-1 β при гострому нападі подагри є більш ефективним, ніж використання НПЗП і колхіцину, особливо у разі непереносимості чи високого ризику ускладнень. Більшість даних стосуються канакінумабу – повністю людського моноклонального антитіла IgG1 до ізо типу IL-1 β та рилонцепту, що зв'язується з IL-1, запобігаючи тим самим його взаємодії з рецептором. У дослідженнях продемонстровано переваги канакінумабу порівняно з колхіцином і ГК щодо зняття гострого нападу подагри, а рилонцепт виявився ефективним у профілактиці гострих атак при ініціації уратознижувачої терапії. Інфікування і реакції в місці введення були найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними з канакінумабом і рилонцептом. У зведених даних 12-тижневого дослідження β -RELIEVED та β -RELIEVED II повідомляється про 20% випадків інфекцій, 1,8% випадків серйозних інфекцій, 4,9% випадків реакції в місці ін'єкції у пацієнтів, що отримували канакінумаб.

Застосування канакінумабу може мати пріоритетне значення для хворих на подагру в разі наявності в них ниркової недостатності, враховуючи, що корекції дози препарату у пацієнтів із порушенням функції

Таблиця. Взаємодія з протиподагричними препаратами

Лікарський засіб	Препарати, з якими можлива взаємодія	Потенційний побічний ефект	Корекція дози / контроль
НПЗП	Варфарин	Підвищується ризик гастроінтестинальних кровотеч	
	Інгібітори АПФ	Гіпертензія і потенційне погіршення функції нирок	
Колхіцин	Інгібітори CYP3A4 і P-глікопротеїна	Підвищення ризику колхіциніндукованих токсичних ефектів	Зниження дози колхіцину
Алопуринол	Фуросемід	Підвищення плазмової концентрації оксипуринолу	Можуть знадобитися більш високі дози алопуринолу
	Азатіоприн	Збільшення концентрації 6-меркаптопурину, що призводить до мієлосупресії	Зниження дози азатіоприну на 50-75% і використання більш низької дози алопуринолу; контроль рівня лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів
	Пробенецид	Зниження концентрації оксипуринолу в плазмі	
Фебуксостат	Варфарин	Може збільшувати антикоагулянтний ефект	Моніторинг МНВ
	Інгібітори АПФ	Може підвищувати ризик алергічних реакцій на алопуринол	
	Теофілін	Збільшення часу напівжиття теофіліну в сироватці крові	
	Пеніциліни	Зростає ризик шкірних висипів	
Пеглотиказа	Азатіоприн	Формально не підтверджено, але існують докази збільшення концентрації 6-меркаптопурину, що пов'язано з гальмуванням ксантиноксидази внаслідок мієлосупресії	Уникати поєднання
	Інші уратознижувачі препарати	Може маскувати відсутність реакції на пеглотиказу і тим самим збільшити ризик побічної реакції	Уникати поєднання

нирок не вимагається. У таких хворих вибір протизапальної терапії до останнього часу обмежувався ГК, і дуже важливим було встановлення більш вираженого ефекту канакінумабу порівняно з ГК. У дослідженні P. Sunkureddi та співавт. проаналізовано порівняльну ефективність канакінумабу і тріамцінолону у хворих із нирковою недостатністю (показник швидкості клубочкової фільтрації — ШКФ — <60 мл/хв). Виявилося, що редукція ризику розвитку загострень артрити при застосуванні канакінумабу порівняно з тріамцінолоном була на 54% меншою при співставному впливі на показники ниркової функції й артеріального тиску (АТ).

Також перспективним видається використання канакінумабу у хворих на подагру з ризиком розвитку кардіоваскулярних катастроф, що є основною причиною їх смерті. Найважливішу роль в генезі атеросклерозу, в тому числі у хворих на подагру, відіграє хронічне запалення. Передбачається, що пригнічення запалення може зменшити цей ризик, тому оптимальні шляхи вибору протизапальної терапії є предметом пильної уваги і обговорення.

З метою визначення можливостей канакінумабу впливати на кардіоваскулярний ризик недавно стартувало плацебо-контрольоване дослідження CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), в яке планується включити 17 200 хворих із сироватковим рівнем С-реактивного білка >2 мг/дл, незважаючи на терапію статинами. Введення канакінумабу буде здійснюватися кожні 3 міс у різних дозуваннях (50/150/300 мг); упродовж дослідження (планується 4 роки) будуть реєструвати випадки нефатальних інфарктів міокарда, інсультів і смерті, асоційованої з кардіоваскулярними катастрофами; випадки цукрового діабету 2 типу, венозного тромбозу.

На відміну від лікування гострої подагри, препарати для якої використовуються періодично, запобігання рецидиву подагри потребує довготривалого й скрупульозного застосування уратознижуючої терапії. Зменшення концентрації уратів може досягатися шляхом зниження продукції сечової кислоти (інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат), збільшення екскреції уратів нирками (урикозуретики: бензбромарон, пробенецид) або перетворення уратів на водорозчинний алантоїн (рекомбінантна уриказа: пеглотиказа). Механізм дії відомих уратознижуючих препаратів показаний на рисунку.

Алопуринол залишається препаратом, що найширше використовується для зниження рівня уратів. Терапія алопуринолом має розпочинатися з низьких доз (100 мг) і підвищуватися на 100 мг кожні 2-4 тиж за необхідності. Особливо ретельно слід підбирати дози у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Алопуринол зазвичай добре переноситься, можуть виникнути незначні шкірні реакції, які реєструються приблизно у 2% хворих. Препарат є безпечним, однак поява алергічних реакцій суттєво утруднює його використання. З практики багатьох експертів відомо, що спроби провести десенсибілізацію в більшості випадків є не ефективними, а іноді й небезпечними, тому що алергія на алопуринол генетично детермінована.

У недавньому дослідженні за типом «випадок-контроль» розглянуто клінічні фактори ризику для розвитку побічних ефектів алопуринолу. Серед 1934 пацієнтів, що приймали алопуринол, у 94 зареєстровано побічні реакції, у тому числі висип (3% випадків), шлунково-кишкові розлади (2% випадків), алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості (1% випадків), лихоманку (1% випадків). Статистичний регресивний аналіз встановив, що одночасний прийом колхіцину ($p=0,012$) і статинів ($p=0,041$) підвищує ризик побічних ефектів алопуринолу. Одним із найбільш серйозних і навіть потенційно смертельних побічних ефектів є алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості, що характеризується висипом (наприклад, токсичний епідермальний некроліз, ексfolіативний дерматит), еозинофілією, лейкоцитозом, пропасницею, гепатитом і нирковою недостатністю. Захворюваність оцінюється приблизно в 0,1%. Факторами ризику цього ускладнення є супутня діуретична терапія, ниркова недостатність, висока доза алопуринолу, ранній початок терапії алопуринолом та носійство HLA-B*5801 гена. Носійство HLA-B*5801 стійко асоціюється з серйозними побічними шкірними реакціями у разі застосування алопуринолу в різних етнічних групах. Недавнє ретроспективне дослідження за типом «випадок-контроль» повідомило про 100% чутливість і 86,7% специфічність для HLA-B*5801 при прогнозуванні серйозних шкірних побічних реакцій. Клінічний фармакогенетичний консорціум (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) опублікував рекомендації, заявивши, що алопуринол протипоказаний при носійстві HLA-B*5801.

Чи існує зв'язок між дозою алопуринолу й побічними реакціями, залишається спірним питанням. Рекомендації K. Hande та співавт. на основі визначення кліренсу креатиніну були розроблені з урахуванням очевидного зв'язку між нирковою функцією, дозою алопуринолу й шкірними реакціями. Однак здебільшого пацієнти не могли досягти рекомендованих сироваткових концентрацій сечової кислоти, використовуючи рекомендовані дози. Підвищення доз викликало численні шкірні реакції, а також значне погіршення функцій печінки й нирок. Сьогодні проводяться численні дослідження щодо встановлення ефективної й безпечної дози алопуринолу, особливо при зниженій ШКФ.

У ще одному дослідженні за типом «випадок-контроль» продемонстровано, що висока стартова доза алопуринолу асоціюється з тяжкими шкірними реакціями. На підставі цього запропоновано стартувати з дози алопуринолу 1,5 мг на 1 мл ШКФ. Наприклад, при ШКФ 38 мл/хв стартова доза алопуринолу становитиме $38 \times 1,5 \text{ мг} = 57 \text{ мг}$. У практичному відношенні це відповідає нещодавнім рекомендаціям Американського коледжу ревматології (ACR), які передбачають початкову дозу алопуринолу 50 мг/день у пацієнтів з 4-ю або 5-ю стадією хронічного захворювання нирок і 100 мг/день для усіх інших когорт пацієнтів.

Окрім того, алопуринол за структурою подібний до гіпоксантину і бере участь у широкому спектрі пуринових і піримідинових

реакцій, що позбавляє його селективності й адресного впливу на патологічний процес, який викликає хворобу.

Фебуксостат — це 2-(3-ціано-4-ізобутоксифеніл)-4-метилтіазол-5-карбоксильна кислота, нещодавно розроблений непуриновий інгібітор ксантиноксидази. Його молекулярна структура абсолютно відрізняється від структури алопуринола. Фебуксостат, як і алопуринол, інгібує фермент ксантиноксидазу шляхом приєднання до молібден-птеринового центру, єдиного у всіх пуринів. Однак є ціла низка відмінностей цієї взаємодії.

1. Пригнічення різних форм ензиму: алопуринол зв'язується тільки з редукованою формою ензиму, фебуксостат формує комплекс з обома формами ксантиноксидази — редукованою і оксидованою. Переваги фебуксостату є особливими, зважаючи на те що дві різні форми ензиму можуть обмінюватися іонами молібдену («пінг-понг»-механізм) і, перетворюючись з однієї форми на іншу, «тікати» від дії алопуринолу.

2. Особливості формування кристалічного зв'язку з ензимом: фебуксостат практично повністю заповнює вузькі канали, що ведуть до молібденового центру, стійко пригнічуючи активність ферменту. Алопуринол є інгібітором механізму дії ензиму, тимчасово усуваючи його активність.

3. Щільність зв'язків: фебуксостат інгібує ксантиноксидазу шляхом утворення високоафінних міцних зв'язків з обома формами ензиму, алопуринол має більш слабкий зв'язок лише з однією формою ферменту.

4. Реактивація ензиму: фермент, інгібований алопуринолом, реактивується швидко ($T_{1/2}=300 \text{ хв}$ при 25°C) під дією спонтанної реоксидзації молібденового центру. Фебуксостат, навпаки, тривало пригнічує ензим внаслідок утворення досить стабільних зв'язків.

5. Селективність: фебуксостат практично не впливає на інші ферменти пуринового й піримідинового метаболізму, на відміну від алопуринолу, що дозволяє називати його селективним інгібітором ксантиноксидази.

У 2005 р. опубліковано результати рандомізованого подвійного сліпого 52-тижневого багатоцентрового дослідження III фази, в якому порівнювали безпеку й ефективність різних доз фебуксостату та алопуринолу (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial — FACT). У дослідження було включено 760 хворих, частота небажаних явищ була однаковою у всіх групах. Найбільш часто відзначалися підвищення рівня печінкових ферментів, діарея, головний біль. Серйозні небажані явища з однаковою частотою спостерігалися у всіх групах — у 51 хворого, з них у 34 пацієнтів продовжили терапію.

Висловлювалися побоювання щодо серцево-судинної безпеки фебуксостату. Під час III фази клінічних досліджень, у яких порівнювали фебуксостат та алопуринол, повідомили про невелику кількість серцево-судинних побічних ефектів в обох групах лікування. У той час як більшість пацієнтів у цих дослідженнях мали й інші серцево-судинні фактори ризику, залишається неясним, чи пов'язаний підвищений ризик несприятливих серцево-судинних результатів із застосуванням інгібіторів ксантиноксидази. На сьогоднішній день продовжується ПІВ фаза рандомізованого дослідження хворих ($n=7500$) на подагру з чітко визначеними серцево-судинними захворюваннями, у якому мають оцінити ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту й нестабільної стенокардії, що потребує реваскуляризації) у хворих, що приймають алопуринол і фебуксостат. Враховуючи широке визнання зв'язку між подагрою (а також часто важкою подагрою) й серцево-судинними захворюваннями в цій групі пацієнтів, необхідність проведення уратознижуючої терапії не викликає сумнівів. Водночас немає даних щодо необхідності обмеження дози інгібіторів ксантиноксидази у таких пацієнтів.

Клінічні дослідження показали, що фебуксостат є ефективним засобом для зниження рівня сечової кислоти. Фебуксостат

у дозі 80 мг/добу продемонстрував більшу ефективність порівняно з алопуринолом у дозі 300 мг/добу. Переносимість препарату була доброю в усіх дослідженнях. Важливою в практичному відношенні є добра переносимість фебуксостату хворими з синдромом гіперчутливості до алопуринолу.

Є обмежені дані щодо терапії фебуксостатом у пацієнтів із нирковою недостатністю (ШКФ <50 мл/хв). Єдине спостереження використання фебуксостату у дозі 10-20 мг/добу було проведене у 5 пацієнтів, які перебували на гемодіалізі. У жодного з них не відзначено побічних ефектів, хоча тривалість терапії не повідомляється.

Пеглотиказа зменшує сироваткову концентрацію уратів унаслідок ферментативної деградації сечової кислоти в більш розчинні форми, зокрема в екскретований алантоїн.

У початкових (упродовж 6 міс) дослідженнях, у яких узяли участь 225 пацієнтів, найбільш поширеними побічними ефектами, окрім гострих нападів подагри, виявились інфузійні реакції, що були зареєстровані в 26% випадків у пацієнтів, які отримували інфузію двічі на тиждень, і у 42% випадків у тих, що отримували інфузію щомісяця. Інші побічні ефекти включали головний біль (11% випадків при щомісячному дозуванні) і нудоту (7% випадків). Серйозні несприятливі події реєструвалися значно частіше у пацієнтів, які отримували пеглотиказу 1 раз на 2 тиж (24%; 95% ДІ — 15-34%) та у тих, хто приймав 1 раз на місяць (23%; 95% ДІ 14-33%), порівняно з прийомом плацебо (12%; 95% ДІ 4-25%). Незначну кількість серйозних серцево-судинних побічних реакцій під час періоду дослідження зафіксовано у пацієнтів із наявністю факторів ризику серцево-судинних подій та тривалим анамнезом кардіоваскулярних захворювань.

Нещодавно опубліковано результати продовження відкритого етапу дослідження у 149 пацієнтів, які отримали в середньому 29 ± 18 інфузій пеглотикази і яких спостерігали протягом наступних 25 ± 11 міс. Інфузійні реакції займають друге місце (після спалахів подагри) серед найбільш поширених побічних ефектів, що зустрічалися в 44% хворих і вважалися важкими в 18%. Більшість пацієнтів з інфузійними реакціями мали сироватковий рівень уратів >360 мкмоль/л (6 мг/дл). Зважаючи на це, рекомендується припинити прийом інших уратознижуючих препаратів на період інфузій пеглотикази, оскільки вони можуть маскувати підвищений сироватковий рівень сечової кислоти й порушувати ідентифікацію пацієнтів, які мають ризик виникнення інфузійних реакцій.

Препарати, що застосовуються у веденні подагри, як правило, добре переносяться, але можуть бути пов'язані зі значними негативними наслідками. Ризик цих побічних ефектів залежить від коморбідності та прийому супутніх препаратів. Так, на сьогодні залишаються без відповіді питання про взаємозв'язок між серцево-судинними подіями та прийомом колхіцину й інгібіторів ксантиноксидази. Це питання активно досліджується, утім остаточних результатів і відповідних рекомендацій поки що не отримано. Тим часом лікарі мають пам'ятати про взаємодію між колхіцином і серцево-судинними препаратами. Проблеми залишаються також у лікуванні пацієнтів із порушеною функцією нирок. Є обмежені дані про використання фебуксостату при нирковій недостатності. Ретроспективні дослідження демонструють, що розрахунок дози алопуринолу залежно від кліренсу креатиніну є ефективним, утім значна частка пацієнтів не досягає цільових значень сечової кислоти, що нівелює ефекти уратознижуючої терапії. Роль визначення HLA-B*5801 у запобіганні випадкам серйозних шкірних реакцій ще належить з'ясувати. Економічну ефективність скринінгу на HLA-B*5801, зокрема в популяціях із низьким рівнем ризику, ще належить встановити, але цілком імовірно, що більш дешеві й більш доступні тести для широкого скринінгу будуть рекомендуватися.

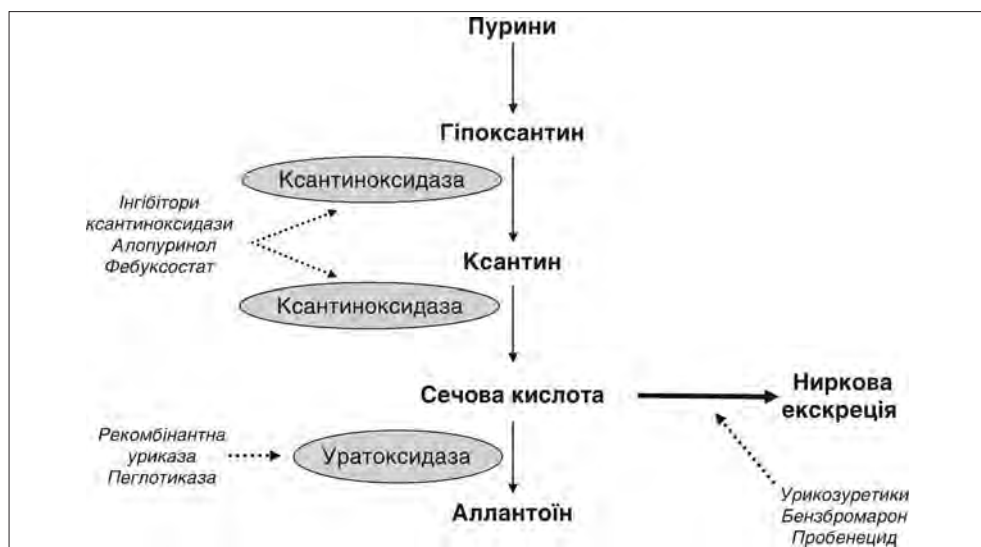


Рис. Механізм дії урикодепресивних і урикозуретичних препаратів

О.А. Бур'янов, д.м.н., професор, Т.М. Омельченко, к.м.н., кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Хондропротектори: умови ефективного застосування та його підтвердження за даними артроскопії колінного суглоба

Лікування остеоартрозу (ОА) сьогодні залишається актуальною проблемою, незважаючи на значні успіхи у встановленні численних аспектів етіології та патогенезу зазначеного захворювання. Це пов'язано з багатofакторністю розвитку ОА, з одного боку, та симптоматичною дією більшості лікарських засобів, що застосовуються для терапії цієї патології, – з іншого. Лікування ОА є комплексним і тривалим, вибір способу та засобів терапії безпосередньо залежить від стадії захворювання, а наявність у багатьох випадках множинної супутньої патології у пацієнтів літнього віку вимагає жорсткого підходу у виборі ефективного та безпечного лікування, що ґрунтується на достовірній доказовій базі.

Існує низка міжнародних організацій, які займаються питаннями розробки клінічних рекомендацій щодо лікування ОА з позицій доказової медицини. Найвідомішими є Європейська антиревматична ліга (European League Against Rheumatism – EULAR), Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (Osteoarthritis Research Society International – OARSI), Національний інститут здоров'я та клінічних переваг США (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE), Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology – ACR). Незважаючи на певні відмінності в підходах та засобах лікування, існують загальноприйняті аспекти щодо його завдань і методів [1, 4, 13-17]. Сучасна терапія ОА базується на принципах доказовості, поетапності, безперервності та наступності і передбачає індивідуальний та комплексний підхід.

Завданнями лікування ОА є:

- уповільнення прогресування захворювання;
- зменшення інтенсивності больового синдрому;
- підвищення функціональної активності та якості життя хворих.

Для виконання зазначених завдань сьогодні використовують такі **методи лікування хворих на ОА:**

- навчання пацієнта (роз'яснення суті захворювання) та соціальна підтримка;
- зменшення надлишкової маси тіла;
- ортопедичний режим та допоміжні ортопедичні засоби (устілки, тростинки, милиці та ін.);
- лікувальна фізкультура, масаж і фізична активність;
- фізіотерапевтичне лікування;
- санаторно-курортна реабілітація;
- медикаментозна терапія;
- хірургічне лікування.

Метою цієї роботи є висвітлення сучасних підходів до лікування ОА в рамках принципів доказової медицини та в аспекті зміщення акцентів у застосуванні окремих протиаартрозних нефармакологічних методів і фармакологічних засобів за даними міжнародних рекомендацій та власних наукових клінічних досліджень.

Сьогодні на підставі результатів проведених багаточентрових досліджень і їх метааналізу доведено, що ефект виключно хондропротекторних препаратів при лікуванні ОА в низці випадків є недостатнім, а вплив цих лікарських засобів на біоенергетичні процеси у клітинах суглобового хряща є незначним, що призводить до неухильного прогресування ОА [9, 12]. Це зумовлює необхідність комбінування хондропротекторних препаратів з лікарськими засобами метаболічної та антиоксидантної дії.

Результати цих досліджень відображено в сучасних рекомендаціях з лікування ОА, розроблених провідними світовими антиревматичними організаціями. Так, у рекомендаціях OARSI (2014) наголошується: «Лікування із застосуванням глюкозаміну та/або хондроїтинсульфату може забезпечити лише симптоматичну користь у пацієнтів з ОА колінного суглоба...».

У рекомендаціях EULAR (2013) у розділі, присвяченому лікуванню остеоартриту кульшових суглобів, зазначається: «SYSADOA (глюкозамін, хондроїтинсульфат, гіалуронова кислота) мають симптоматичний ефект і низьку токсичність, але величина ефекту мала, відповідні для досліджень пацієнти чітко не визначені, клінічно значуща структурна модифікація хряща, а також фармакоеконімічні аспекти лікування недостатньо вивчені...».

Американська колегія ревматологів у 2013 році опублікувала наступне: «У той час як у низці досліджень підтверджено ефективність як глюкозаміну, так і

хондроїтинсульфату для паліативного лікування болю в суглобах у пацієнтів з ОА колінного суглоба, підкомітет вважає, що передчасно надавати конкретні рекомендації щодо їх використання при цій патології з огляду на методологічні міркування, у тому числі через відсутність стандартизованих оцінок результатів, а також через недостатність чіткої інформації про дизайн досліджень у цих опублікованих доповідях...».

У рекомендаціях NICE (2013) зазначено: «Використання виключно сполук глюкозаміну або хондроїтину не рекомендується для лікування остеоартриту...».

Отже, вищевикладене свідчить про те, що з появою нових знань про патогенез ОА, накопиченням даних про результати застосування окремих методів терапії та груп препаратів відбувається переосмислення провідних напрямів у лікуванні.

Важливо наголосити, що застосування препаратів групи SYSADOA сьогодні не втратило свого значення у терапії ОА як з погляду безпеки, так і в аспекті позитивного симптоматичного ефекту різної тривалості. При цьому, як зазначалося вище, сучасні підходи до лікування хворих на ОА передбачають комбінування хондропротекторних препаратів із засобами, що характеризуються активним метаболічним, протизапальним, антиоксидантним ефектами. Серед останніх сьогодні широко застосовують фактори росту: тромбоцитарний фактор росту (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), трансформуючий фактор росту (TGF-β1, TGF-β2), фактор росту ендотелію судин (VEGF) та фактор росту епітелію (EGF), каскадні антиоксиданти, що пригнічують активність каталази, SOD, GST, GSH-Px, інгібітори матриксних металопротеїназ, інгібітори циклооксигенази та ліпоксигенази.

Перераховані сучасні принципи лікування ОА з позицій доказової медицини, що відображені в міжнародних клінічних рекомендаціях, реалізовані у розробленій нами методиці терапії ОА на ранніх стадіях. За умов збереження біомеханічної осі суглоба та відсутності внутрішньосуглобових пошкоджень вона передбачає застосування фармакотерапевтичного комплексу, який включає:

- Хондроїтин Комплекс – хондроїтинсульфат 400 мг та глюкозаміну гідрохлорид 500 мг по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 60 днів;
- Хондроїтин Фітофарм – для місцевого застосування 1-2 рази на добу до 2 міс;
- PRP – локальна ін'єкційна терапія із застосуванням аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитарними факторами росту;
- за відсутності клінічних та УЗД-ознак синовіту призначають локальну інтраартикулярну терапію гіалуроновою кислотою. 2 мл 1-2% розчину гіалуронової кислоти, стабілізованої сукцинатом натрію, вводять внутрішньосуглобово 1 раз на 7-10 діб. Курс лікування становить 3-5 ін'єкцій;
- тіотриазолін у дозі 100 мг/добу упродовж перших 30 днів та 50 мг/добу упродовж наступних 30 днів.

За наявності синовіту, що визначається на підставі даних клінічного, лабораторного, ультрасонографічного, а за необхідності – МРТ-дослідження, призначають курс протизапального лікування до повного зникнення ознак запалення.

У разі необхідності уточнення діагнозу та причини больового синдрому, визначення поширеності ураження суглобового хряща, за наявності внутрішньосуглобових пошкоджень, вільних сторонніх тіл у суглобі нами застосовується малоінвазивне оперативне втручання,



О.А. Бур'янов

що сьогодні є золотим стандартом у діагностиці та лікуванні ОА на ранніх стадіях. Діагностично-лікувальна артроскопія колінного суглоба передбачає виконання маніпуляцій, спрямованих на відновлення внутрішньосуглобових структур: лаваж суглоба, резекція пошкодженої частини меніска, відновлення внутрішньосуглобових зв'язок, елементи абразивної хондропластики – дебридмент, шейверування, вапоризація, а також виконання мікрофрактурування з метою кістково-мозкової стимуляції регенерації пошкодженої ділянки суглобового хряща площею до 6-8 см² (рис. 1). В усіх випадках артроскопічне втручання доповнюється застосуванням вищевикладеного патогенетично обґрунтованого фармакотерапевтичного комплексу.

За підсумками проведеного нами дослідження, у якому взяли участь 178 хворих з ранніми стадіями ОА колінного суглоба (термін спостереження – 1 рік), лікування за розробленою методикою дозволило досягти добрих результатів у 86% пацієнтів, що визначалося стійким зменшенням тривалості ранкової скрутості за WOMAC, зменшенням больового синдрому за VAS, підвищенням функціональної активності за шкалою

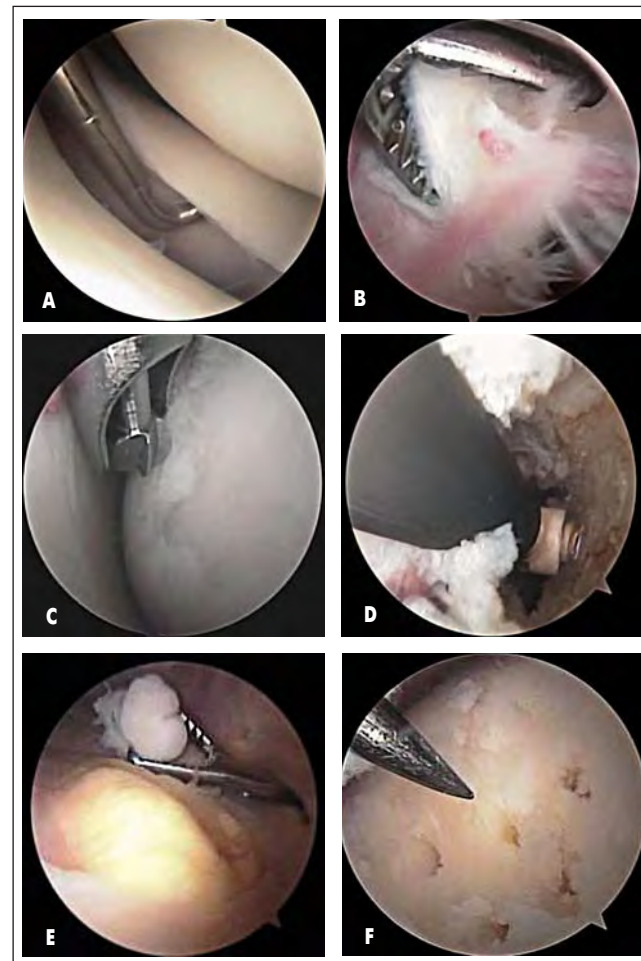


Рис. 1. А. Резекція пошкодженої частини меніска. В. Дебридмент. С. Шейверування. Д. Вапоризація. Е. Видалення вільних внутрішньосуглобових тіл. Ф. Мікрофрактурування



Гістологічне дослідження стовпчика хрящового регенерату, отриманого при біопсії. Збільшення: $\times 40$, забарвлення: гематоксилін-еозин.

Результат: виражені ознаки неповної репаративної регенерації суглобового хряща, регенерат має ознаки гіаліноподібного хряща з елементами дегенерації.

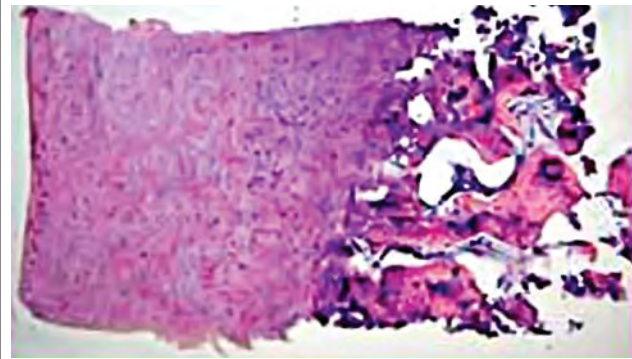


Рис. 2. Первинне дегенеративне пошкодження суглобового хряща медіального виступа колінного суглоба на тлі ОА 2 ст., виконання дебрідменту і мікрофрактурування, артроскопічний вигляд та гістоморфологічне дослідження суглобового хряща в зоні дефекту через 1,5 року після застосування комплексу фарматерапевтичного лікування з включенням препаратів Хондрітин Комплекс і Хондрітин Фітофарм

Лісхолма і Тегнера, зниженням рівня потреби хворих у нестероїдних протизапальних препаратах [1, 5].

Під час виконання повторної лікувальної артроскопії у групі клінічного спостереження нами було взято фрагмент регенерату суглобового хряща із зони минулого пошкодження та проведено його гістоморфологічне дослідження (рис. 2).

Висновки

З появою нових знань про етіопатогенез ОА, розробкою нових способів і засобів лікування, аналізом та отриманням доказів безпечності, ефективності і стійкості досягнутого ефекту при застосуванні різних видів терапії відбувається переосмислення тактики та стратегії нефармакологічного, фармакотерапевтичного, інтраартикулярного і хірургічного лікування з позицій доказової медицини.

Застосування препаратів хондропротекторної дії сьогодні не втратило своєї актуальності та значущості, але розуміння патогенетичних механізмів ОА зумовлює необхідність комплексного підходу до лікування з використанням активного метаболічного впливу на клітинні елементи хряща.

Під час вибору лікувальної тактики надзвичайно важливо враховувати наявність у пацієнта супутньої патології — соматичних захворювань, внутрішньосуглобових пошкоджень, порушень біомеханічної осі суглоба на тлі його дисплазії, травматичних уражень, деформацій, контрактур тощо. Наявність значної доказової бази у представлених міжнародних рекомендаціях з лікування ОА дозволяє виділити найбільш ефективні й безпечні медикаментозні та немедикаментозні засоби лікування цієї категорії хворих, включаючи їх до найбільш раціональних для кожного конкретного пацієнта індивідуалізованих схем терапії.

Література

1. Бур'янов О.А. Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко, О.Е. Міхневич [та ін.]; за ред. О.А. Бур'янова, Т.М. Омельченка. – К.: Ленвіт, 2009. – 203 с. : іл. – Бібліогр.: с.175-200.
2. Бур'янов О.А., Чекман І.С., Омельченко Т.М., Стьожка В.А., Соболевський Ю.Л. Вплив хондроїтину сульфату на процес ліпопероксидації при лікуванні експериментального післятравматичного остеоартрозу // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2007. – № 2. – С. 56-61.
3. Виноградова Е.В. Механізми деструкції і регенерації хряща колінного суглоба при остеоартрозі / Е.В. Виноградова // Ортопедія і травматологія. – 2000. – № 2. – С. 97.
4. Корж М.О. Остеоартроз. Консервативна терапія / М.О. Корж, Н.В. Делух, І.А. Зупанец. – Х.: Золоті сторінки, 2007. – 424 с.
5. Бур'янов О.А. Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування (тези наукових доповідей V Національного конгресу ревматологів України, 7-9 жовтня 2009 р., м. Київ) / О.А. Бур'янов, А.С. Свиницький, І.С. Чекман, В.А. Стежка, Т.М. Омельченко, Ю.Л. Соболевський, Н.П. Козак // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3(37). – Спец. випуск. – С. 57-58.
6. Buckwalter J.A. Articular cartilage and osteoarthritis / J.A. Buckwalter, H.J. Mankin, A.J. Grodzinsky // Instr. Course Lect. – 2005. – Vol. 54. – P. 465-480.
7. Ciresor P. Osteoarthritis / P. Ciresor // Curr Opin Rheumatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 450-455.
8. Cooper C. Topical NSAIDs in osteoarthritis / C. Cooper, K.M. Jordan // BMJ. – 2004. – Vol. 329, № 7461. – P. 304-305.
9. Leeb B. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of Osteoarthritis / B. Leeb, K. Montag // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 205-211.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Annals of the Rheumatic Diseases 2003; 62 (12): 1145-1155.
11. Mazieres B. Chondroitin sulfate in osteoarthritis knee: a prospective, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical study / B. Mazieres, B. Combe // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 173-181.

12. McAlindon T. Glucosamin and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis / T. McAlindon, M. LaValley // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1469-1475.
13. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis / Osteoarthritis and Cartilage, Vol. 22, 2014, pp. 363-388.
14. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyere O., Giacovelli G., Henrotin Y., Dacre J.E., Cosset C. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, (2001) 357: 251-256.
15. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64, № 5. – P. 669-681.
16. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSi recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 981-1000.
17. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSi recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSi evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 137-162.
18. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSi recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III // *Osteoarthritis Cartilage* – 2010. – Vol. 18(4). – P.476-499.
19. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 455-474.
20. Marc C. Hochberg, Roy D. Altman, Karine Toupin April et al. Recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / American college of rheumatology 2012 / *Arthritis care & research*. Vol. 64, no. 4, April 2012, pp. 465-474.
21. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyere O., Giacovelli G., Henrotin Y., Dacre J.E., Cosset C. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* (2011) 357: 251-256.



Этанерцепт в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний

Ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) этанерцепт (Энбрел) – первое биологическое болезньмодифицирующее антиревматическое средство (БМАРС), которое вот уже более 15 лет используют для лечения ревматологической патологии.

ФНО – цитокин, играющий центральную роль в реализации воспалительного процесса в суставах при ревматоидном артрите (РА), ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), псориатическом артрите (ПА) и анкилозирующем спондилоартрите (АСА). В свою очередь, этанерцепт является рекомбинантным химерным белком, состоящим из 2 молекул: растворимой экстрацеллюлярной лигандсвязывающей субъединицы рецептора р75 человеческого ФНО и Fc-субъединицы человеческого иммуноглобулина G₁. Благодаря димерному строению этанерцепт обладает способностью связывать 2 молекулы ФНО. В исследованиях *in vitro* было показано, что по сравнению с мономерным растворимым рецептором этанерцепт подавляет активность ФНО в 50-1000 раз сильнее.

Ревматоидный артрит

В рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) ERA (n=515) и COMET (n=265) у ранее не леченных больных со среднетяжелым/тяжелым РА, находящимся в дебюте своего развития, сопоставляли эффективность этанерцепта и метотрексата. Этанерцепт вводили подкожно в дозе 25-50 мг 1-2 р/нед на протяжении 6-12 мес. Оказалось, что лечение этанерцептом по сравнению с монотерапией метотрексатом достоверно чаще позволяет добиться положительной клинической динамики (по критериям ACR 20, 50, 70). Согласно результатам продленного РКИ ERA (n=206) длительность (на протяжении 10 лет) назначения этанерцепта в 42% случаев привело к стойкому уменьшению числа воспаленных суставов и снижению индекса DAS28-CRP до <2,6. РКИ COMET показало, что положительная динамика («частота ответа по критериям ACR») сохранялась в течение 5 лет. О высокой эффективности этанерцепта при РА также свидетельствуют данные, полученные в РКИ PRIZE (n=306).

У больных с активным РА, резистентным к лечению, комбинация этанерцепта и метотрексата демонстрирует более высокую эффективность, чем монотерапия каждым из этих препаратов. Так, сочетанное применение (на протяжении ≥6 мес) этанерцепта и метотрексата снижало частоту как клинических, так и рентгенологических конечных точек. Об этом свидетельствуют результаты международных РКИ PRESERVE и TEMPO, латиноамериканского исследования (D. Machado et al., 2014), японского (T. Takeuchi et al., 2013), РКИ JESMR, а также тихоокеанского РКИ APPEAL. По данным исследования ADORE, напротив, через 16 нед лечения клинический эффект монотерапии этанерцептом был сопоставим с эффектом его комбинированного применения с метотрексатом. Эффективность этанерцепта как средства терапии РА подтверждается клинической практикой, о чем свидетельствуют данные нескольких крупных постмаркетинговых и обсервационных регистров, в том числе датского, немецкого, итальянского, японского, шведского, британского и американских. Например, в американский регистр CORRONA включали информацию о пациентах, получавших этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Большая часть больных (n=1475) терапию биологическими БМАРС получала впервые, меньшей части (n=767) эти препараты ранее уже назначали. Через 6; 12 и 24 мес от начала лечения клиническая динамика (ее оценивали

по модифицированным критериям ACR 20, 50, 70 и частоте достижения ремиссии) на фоне назначения этанерцепта была такой же, как и при введении инфликсимаба и адалимумаба. Показательно, что у больных, не получавших ранее биологические БМАРС, показатели клинической динамики и частоты ремиссии были лучше, чем у пациентов, которым эти средства уже вводили. Постмаркетинговое исследование выживаемости при РА (n=13900) подтверждает высокую эффективность как монотерапии этанерцептом, так и его комбинации с метотрексатом. Это также касается больных, которых на этанерцепт перевели после лечения инфликсимабом. Важно, что эффективность препарата не зависит от длительности течения РА. По данным последующего субанализа (n=7099), этанерцепт, который вводили на протяжении 6 мес в дозе 10-25 мг 2 р/нед, вызывал положительную динамику (согласно критериям EULAR) у >80% больных.

Ювенильный идиопатический артрит

Влияние этанерцепта на активность БМАРС-рефрактерной полиартикулярной формы ЮИА у детей изучалось в нескольких небольших проспективных исследованиях, а также в ряде долгосрочных РКИ. Особо показательными в этом отношении являются результаты РКИ CLIPPER. В данное исследование включали пациентов с олигоартикулярной формой активного распространенного ЮИА (n=60), больных с энтезит-ассоциированным артритом (n=38) и ПА (n=29). За пациентами в общей сложности наблюдали в течение 96 нед. В первые 12 нед исследования клиническая динамика (по критерию ACR Ped 30) у больных, получавших этанерцепт, была такой же, как и в исторической когорте. При этом во всех 3 подгруппах доля пациентов, соответствующих ACR Ped 30, оказалась сопоставимой с общепопуляционной (90; 83 и 93% соответственно). Через 12 нед доля больных, достигших критериев ACR Ped 30; 70 и 90, составила 81; 62 и 30% соответственно, причем активность процесса отсутствовала у 12% пациентов. Аналогичная динамика наблюдалась и через 96 нед. Однако свой терапевтический эффект этанерцепт сохранял на протяжении гораздо более длительного времени. Например, согласно данным долгосрочного исследования D. Lovell и соавт. (2008) спустя 8 лет от начала терапии (318 пациентов) ACR Ped 30 удалось достичь у 83% больных, ACR Ped 50 – у 77%, ACR Ped 70 – у 61%, ACR Ped 90 – у 41%, ACR Ped 100 – у 18%. Для сравнения: в РКИ CLIPPER (n=127) через 96 нед доля пациентов, соответствующих перечисленным критериям, была равна 99; 98; 65 и 34%.

Эффективность этанерцепта в реальной клинической практике иллюстрируют педиатрические базы данных, в частности результаты немецких, итальянского, голландского и американского регистров. Согласно полученным данным у детей в возрасте ≥2 лет, которые длительно получали этанерцепт в виде монотерапии либо в комбинации с метотрексатом, наблюдается быстрый и устойчивый терапевтический эффект этанерцепта вне зависимости от варианта манифестации ЮИА. Аналогичные выводы, касающиеся детей в возрасте до 4 лет, были сделаны после изучения данных регистра German JIA Etanercept.

Благодаря крупному (n=173-787) регистру, который проанализировали V. Papsdorf

и соавт. (2011), было установлено несколько предикторов достижения ремиссии у пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт. Следует отметить, что в этом исследовании, которое включало детей с БМАРС-резистентным ЮИА, на этанерцепте ремиссию достигли примерно в 50% случаев, тогда как на синтетических лекарственных средствах – в 27%. В качестве предикторов эффективности этанерцепта были идентифицированы: 1) раннее начало лечения; 2) введение препарата хотя бы в минимально рекомендуемой дозе; 3) как можно меньшее количество пораженных суставов; 4) небольшое число баллов, набранных по шкале HAQ; 5) мужской пол.

Псориатический артрит

Как показало крупное РКИ, этанерцепт, который вводили взрослым больным с активным псoriasisом и ПА в дозе 25 мг 2 р/нед, достоверно снижает активность процесса и уменьшает выраженность поражения кожи через 12; 24 и 36 нед от начала терапии. Кроме того, доля больных, у которых удалось достичь соответствия композитным критериям эффективности, в группе этанерцепта оказалась выше, чем в группе плацебо, как через 12 нед (72 vs 31%), так и спустя 24 нед (70 vs 23%). При этом снизились значения всех индивидуальных показателей активности артрита, в том числе балльной оценки припухлости и болезненности суставов.

Эффективность этанерцепта как средства терапии ПА в условиях клинической практики доказана в исследованиях EDUCATE (n=1122), REPARe (n=110), German Clinical Practice Study (n=1313), а также в ретроспективном анализе крупной базы данных, созданной в США (n=863). В исследовании EDUCATE у большинства пациентов (77%), которым на протяжении 24 нед еженедельно вводили 50 мг этанерцепта, удалось добиться предельной минимизации активности ПА (оценка по шкале PGA). В среднем удельный вес поверхности тела, пораженной псoriasisом, снизился с 27% (исходно) до 10% (через 24 нед). Общая самооценка течения псoriasisа, суставной боли и тяжести поражения суставов улучшилась на 2,2; 2,7 и 1,5 пункта соответственно. Результаты анкетирования по вопроснику HR-QOL также демонстрировали улучшение, в том числе по шкалам HAQ-DI и DLQI.

Анкилозирующий спондилит

У взрослых пациентов с АСА этанерцепт, применявшийся в рекомендуемых дозах, достоверно снижал активность заболевания. Об этом свидетельствуют результаты крупных (n>250) международных РКИ, в которых на 12-24 неделе лечения оценивали частоту достижения критерия ASAS20 (первичной конечной точки), а также ряда вторичных конечных точек. По сравнению с плацебо и сульфасалазином, назначаемым в традиционных дозах, этанерцепт эффективнее снижает активность процесса (оценка по ASAS 20, 50, 70, 5/6) и улучшает функциональный статус пациента (оценка по BAS-DAI и BASFI).

Бляшечный псoriasis

Согласно выводам крупных международных РКИ, включавших взрослых больных с умеренно выраженным/тяжелым бляшечным псoriasisом, монотерапия этанерцептом, который вводили в дозе 25-50 мг 2 р/нед, достоверно эффективнее плацебо. Об этом, в частности, свидетельствовали

как динамика показателя PASI75 (первичная конечная точка), так и частота различных вторичных исходов, которые регистрировали спустя 12 нед от начала лечения. Показательно, что благоприятное действие этанерцепта сохраняется и в последующие 12 нед терапии. У больных, которых переводили с плацебо на этанерцепт, активность заболевания также снижалась. Позитивный эффект этанерцепта при умеренно выраженном/тяжелом бляшечном псoriasisе у детей и подростков (возраст 4-17 лет) продемонстрирован в North American Study. Продолжительность наблюдения, запланированная в этом исследовании, составляет примерно 5 лет. К настоящему времени обнародованы результаты, которые были получены в первые 96 нед. Исследователи пришли к выводу, что длительная терапия этанерцептом позволяет эффективно контролировать активность заболевания.

Профиль безопасности

По данным РКИ, у больных, получающих этанерцепт, характер и частота побочных эффектов, а также количество случаев отмены лекарства из-за возникновения нежелательных реакций не отличаются от аналогичных показателей на фоне приема других препаратов, в том числе плацебо. Например, в исследованиях, включавших пациентов с РА (n=2219, длительность наблюдения ≤80 мес), АСА (n=138, длительность наблюдения ≤6 мес), ПА (n=182, длительность наблюдения ≤24 мес) и бляшечной формой псoriasisа (n=1204, длительность наблюдения ≤18 мес), было установлено, что вследствие возникновения побочных эффектов прием этанерцепта прекращали примерно 4% больных (US prescribing information, 2013). Большинство побочных эффектов характеризовалось небольшой/умеренной выраженностью и сводилось, главным образом, к инфекциям (например, поражение верхних дыхательных путей, бронхит, цистит, дерматит) либо к местным реакциям, обусловленным инъекциями препарата (болезненность, отечность, зуд, гиперемия либо повышенная кровоточивость). В целом характер и частота побочных эффектов у детей и взрослых, принимающих этанерцепт как средство терапии ЮИА, совпадают. Оценка профиля безопасности, который изучали по объединенной базе данных РКИ (4322 взрослых пациентов с РА, АСА и ПА), показала, что частота нежелательных реакций, серьезных нежелательных реакций, инфекций, клинически значимых инфекций и злокачественных новообразований у лиц в возрасте <65 лет (5895 человеко-лет лечения этанерцептом) и ≥65 лет (903 человеко-года) достоверно не отличается.

Выводы

Этанерцепт, как и прочие биологические БМАРС, произвел революцию в терапии аутоиммунных ревматологических заболеваний. При РА, ЮИА, ПА и АСА этанерцепт, используемый в качестве монотерапии либо комбинированно с метотрексатом, уменьшает выраженность жалоб и физических признаков заболевания, снижает активность воспалительного процесса, улучшает функциональный статус больных и качество их жизни, связанное с состоянием здоровья. При этом перечисленные эффекты препарата сохраняются на протяжении длительного времени. Нежелательные явления, наблюдаемые на фоне лечения этанерцептом, предсказуемы и поддаются коррекции.

По материалам статьи Scott L.J. «Etanercept. A review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Disease»; Drugs. Доступно по ссылке: <http://download.v2.springer.com.proxy1.athensams.net> от 16.04.2015.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

Перевел с англ. Глеб Данин

WUKENB0315025

37

**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природних 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 Pharmacol 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

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; поліартрикулярний 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 спонділіт 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 тяжкого бляшкового псоріаза 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 хв). 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 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному (ідеопатичному) артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. 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 сульфалазіном 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 рекомбінантної ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне посвідчення № 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.



німесулід
Німесил®



30 пакетиків з гранулятом
для приготування суспензії



100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу



курс лікування до 15 дів

Нестероїдний протизапальний засіб¹



низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2, 3, 4}



висока антиколагеназна активність^{5*}



інгібує IL-1^{6*,**}, IL-6^{6*,**,7} та субстанцію "P"⁷



додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α
(у високих концентраціях)^{8*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 дів.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаза, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

⁷ Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ" в Україні,
202098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI