



Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (65)
вересень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Юрій Сіренко

**Легенева гіпертензія:
діагностика та вибір
оптимальної
лікувальної тактики
в сучасних умовах**

Читайте на сторінці **7**



Кандидат медичних наук,
професор

Марьяна Селюк

**Современные стандарты
диуретической терапии
при хронической сердечной
недостаточности**

Читайте на сторінці **27**



Доктор медичних наук,
професор

Дмитрий Рекалов

**Индивидуальные подходы
в терапии остеоартроза:
теоретические предпосылки
и клиническая практика**

Читайте на сторінці **46**



Кандидат медичних наук

Семен Тер-Вартанян

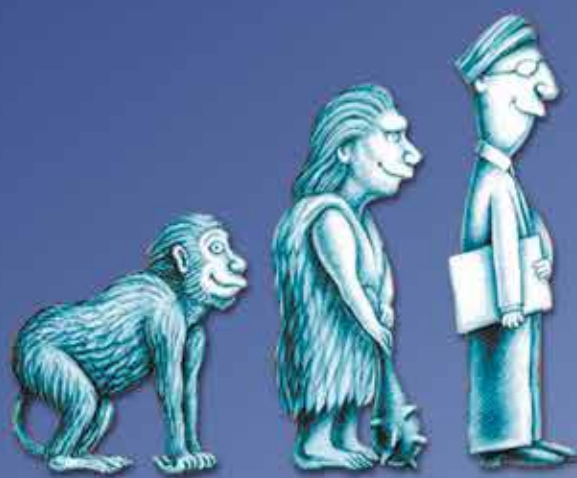
**EULAR уповноважена
заявить: обсуждение новых
рекомендаций Европейской
противоревматической лиги
2018 года по менеджменту
пациентов с остеоартритом
кости**

Читайте на сторінці **47**

Небілет®

небіволол

β-блокатор III генерації з вазодилатуючими властивостями¹



Скращена інструкція для медичного застосування рецептурного лікарського засобу

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.

Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом; синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна артеріальна гіпертензія – дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету® (5 мг небівололу) на добу. Хронічна серцева недостатність – лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози з 1,25 мг на добу до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. **Особливості застосування.** Містить лактозу. Не слід приймати хворим з непереносимістю галактози.

Побічні реакції: Часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді ($\geq 1/1000$ - $<1/100$) та дуже рідко ($\geq 1/10000$) наведені в інструкції.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, що затверджена наказом МОЗ України № 2181 від 26.11.2018.

1. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different β-Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 16, 2009: 1491-9.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.

Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

UA_Neb_04_2018_V1_Advert.
Останнє оновлення 30.11.2018.



*Виробляється
в Німеччині³*

КАРДІО АГНІЛ

*Маленькі сердечка
для великих сердець*

- ♥ Профілактика тромбоутворення¹
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²



Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння

(індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астма-

тичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. 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. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

З М І С Т	
КАРДІОЛОГІЯ	
Легенева гіпертензія: діагностика та вибір оптимальної лікувальної тактики в сучасних умовах	
Ю.М. Сіренко	7
Американські настанови щодо контролю вмісту холестерину в крові	
	9
Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии	
Н.Н. Сидорова	11
Висновки Ради експертів щодо важливості дотримання тривалості та прихильності до подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому з/без підйому сегмента ST	
	14
Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року	
	17
Валсартан 2019: от «скрытой угрозы» к «новой надежде»	
Н.Н. Сидорова	19
СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ	
Цукровий діабет 2-го типу та серцева недостатність: наукове судження від Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності	
	23
Современные стандарты диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности	
М.Н. Селюк	27
Бета-блокаторы при сердечной недостаточности: пристальный взгляд на карведилол	
Д.В. Рябенко	29



Довіра, заснована на доказах та досвіді*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь¹⁻³

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином¹

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок^{4,4}

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,3}

	Режим дозування	Максимальна добова доза
1-21 день	15 мг двічі на добу	30 мг
22 день і далі	20 мг один раз на добу	20 мг

Ксарелто® (Ривароксабан). Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Точна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування кровоточної лихоманки (ТЛВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидивів ТЛВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Хвороба або стан, що супроводжується значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать навіні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини в високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньочерепний кроволив, одностороннє розширення вен стравоходу (виняте чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньосудинні або внутрішньочерепні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими ішими антикоагулянтами, зокрема з нефракційованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.д.), похідними гепарину (фондапаринус і т.д.), інерсальними антикоагулянтами (варфарин, апіксан, дабігатран і т.д.), окрім специфічних обставин передової на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракційований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центрального вен або артерії. Заборовання печінки, не асоційовані з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда-Тью). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годівни груддю. **Побічні реакції:** Ефективні на тлі прийому, часті (частіше від ≥1/100 до ≤1/10) – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очний кроволив (включаючи кроволив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровохаркот, кровотеча з носа, шлунково-кишкова кровотеча (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животи, диспепсія, нудота, запор, діарея, бовтанка, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екзіма, шкірний та підшкірний кроволив, біль у кінцівках, ургентніальні кровотечі (включаючи гематурию і геморрагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи втомиленість та астено), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурні кровотечі (включаючи диспепсію, анемію та кровотечу з ран), синці, ексерція з рани. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід уникати ретельного нагляду для виявлення ознак кровотеч. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, як дозу також з максимального рекомендованого дозу. Лікування. Профілактика інсульту та системної емболії переважно ризик розвитку кровотеч. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **ТОВАР «БАЙЕР»:** 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. www.bayer.ua

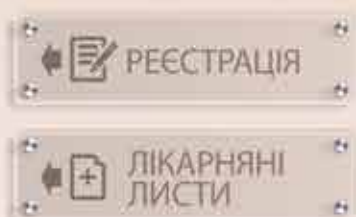
Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті www.health-ua.com

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





ДЛЯ
**ПАЦІЄНТІВ
з ГКС**
ПЕРЕВАГА*
**БРИЛІНТИ
НАД КЛОПІДОГРЕЛЕМ
МОЖЕ МАТИ
ЗНАЧЕННЯ**



 **Брилінта**
тикагрелор

Розширює межі можливостей антитромбоцитарної терапії при ГКС

ГКС — гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогрелом через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.)

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг.

Фармакологічні властивості: Антитромботичний засіб. Інгібітор АДФ-опосередкованої активації та агрегації тромбоцитів. Належить до хімічного класу циклопентилтріазолопіримідинів (ЦПТП). **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки помірного та важкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад, кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодоном, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. Вагітність та період годування груддю. Дитячий вік. **Спосіб застосування та дози.** Призначений для перорального застосування незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетки (90 мг і 2 x 90 мг) можна подрібнити на порошок, змішати в половині склянки води і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води, та випити вміст склянки. Суміш можна також вводити через назогастральний зонд, який потім одразу очистити за допомогою води. **Дозування.** Лікування препаратом потрібно розпочинати із разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Не перевищувати максимальну добову дозу 180 мг. Рекомендована тривалість лікування становить 12 місяців. **Побічні реакції.** Див. інструкцію для медичного застосування. Найбільш поширеними побічними реакціями у пацієнтів були задишка, поява синців та носова кровотеча. За частотою великих та великих фатальних/загрозливих для життя кровотеч Брилінта не відрізнялася від клопідогрелю. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері. По 1 блістеру або 4 блістери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. **Термін придатності** 3 роки. **Ресстраційне посвідчення** № UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №373 від 06.04.2017, термін дії необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича відзначений випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, пройшовши за посиланням: <https://aereporting.astrazeneca.com/>; для цього натисніть на зображення прапора України та дотримуйтеся інструкції.

Брилінта – торгова марка компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017-2020

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»:

04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, тел.: (044) 391 52 82, факс: (044) 391 52 81.

AstraZeneca 

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Зниження серцево-судинного ризику: як підвищити ефективність гіполіпідемічної терапії?	32
Протокол дій при гострій болі в грудях	35
Корвітин® – нові можливості відомого препарату крізь призму досліджень	37
Телмісартан у лікуванні артеріальної гіпертензії: від фармакологічних особливостей до клінічних переваг	39
Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська	
Важливе значення індексу згладжування в контролі артеріальної гіпертензії	40
R. Accetto	
Електрокардіографічні синдроми та феномени: звертаємося до підручника	41
О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць	

РЕВМАТОЛОГІЯ

Фактори, пов'язані з тривалою терапією препаратом голіумаб у реальній медичній практиці: аналіз іспанського реєстру BIOBADASER	45
Индивидуальные подходы в терапии остеоартроза: теоретические предпосылки и клиническая практика	46
Д.Г. Рекалов	
EULAR уповноважена заявить: обсуждение новых рекомендаций Европейской противоревматической лиги 2018 года по менеджменту пациентов с остеоартритом кисти	47
С.Х. Тер-Вартанян, И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина	

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Застосування вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із фібриляцією передсердь та порушенням функції нирок	10
О.С. Сичов	
Бета-блокатори та еректильна дисфункція – який препарат є найбезпечнішим?	18
Д.Д. Іванов	

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

31–2
ЖОВТНЯ Листопада
2019 року



м. Київ
вул. Дорогожицька, 8
UBI
конференц-центр

**Спеціалізований
науково-освітній форум**

«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2019»

Партнери



Основні питання форуму

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
- Організація медичної допомоги пацієнтам з інсультом та індикатори якості
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

Організатор
форуму:



Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі форуму!

www.uabi.org.ua

Регістрація на сайті!



Науковий форум
«Академія Інсульту – 2019»
проводиться згідно
Реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів, науково-практичних
конференцій, затвердженого
МОЗ і НАМН України



Оргкомітет:

Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез для публікації ДО 25 ВЕРЕСНЯ 2019 року

**Med
voice.**

ОДЕССА

**ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ**
1-3 ОКТЯБРЯ 2019 г.

Мы взяли за эту тему, потому что уже более 30 лет занимаемся проблемами тромбоза и кровотечений. Наша команда является авторами более 20 авторских свидетельств и патентов по проблемам тромбоза и гемостаза, авторами более 400 научных статей, монографий и учебных пособий. Мы создали Школу гемостаза, провели более 100 выступлений на отечественных и зарубежных конгрессах и конференциях.

Мы уверены - информация и опыт, которые будут получены на грядущем симпозиуме являются крайне необходимы нашим специалистам и смогут быть применены на практике прямо на следующий день.

30+
спикеров

Уникальная возможность
встретиться и пообщаться
с выдающимися
деятели и учеными

70+
докладов

Тематики,
которые будут
обсуждаться впервые

300+
участников

Симпозиум объединяет
гостей со всего мира

Регистрация уже началась!

www.medvoice.net

Координаторы:

Павел Тарабрин
+38 093 448 18 28

Денис Володичев
+38 096 797 59 79

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. 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. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора 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
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

Адреса для листів:

вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція +38 (044) 521-86-86
Відділ маркетингу +38 (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження +38 (044) 364-40-28

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, 11.

Підписано до друку: вересень 2019 р.
Замовлення № 0000146. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB № 14877-3848P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи
точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори. Передрук
матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія,
кардіохірургія» є спеціалізованим виданням
для медичних установ та лікарів.

Юридично підтверджений наклад.



Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії
у невідкладній кардіології»

під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com



XX НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

25-27 вересня 2019 р.
м. Київ

Місце проведення:
НСК «Олімпійський»
вул. Велика Васильківська, 55
метро Олімпійська, Палац спорту



Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі

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

Правила оформлення тез

1. Тези оформляються на 1 стор. (A4), шрифт Times New Roman, 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська.
2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилось наукове дослідження, місто.
3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані висновки, результати (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).
4. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу orgmetod2017@gmail.com. В одному файлі повинні міститися одні тези. Ім'я файлу, під яким буде збережена робота, оформляється так: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи. Наприклад: **ЗавгороднійВДніпро1** для першої роботи і **ЗавгороднійВДніпро2** для другої роботи. Ім'я файлу задається українськими літерами без пропусків та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково прислати в тому ж файлі інформацію про авторів (Назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон). Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом.

Обов'язково вказати чи бажаєте ви зробити стендову доповідь. Тези приймаються до 21 травня 2019 р. включно за електронною адресою: orgmetod2017@gmail.com (з приміткою – на XX Національний конгрес кардіологів України – тези доповідей або стендова доповідь).

До уваги авторів: всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 21.05.2019 р. з приміткою «На конкурс молодих вчених» XX Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді у форматі Word на електронну адресу orgmetod2017@gmail.com

Легенева гіпертензія: діагностика та вибір оптимальної лікувальної тактики в сучасних умовах

Існує різноманітний спектр захворювань, які можуть супроводжуватися підвищенням тиску в легеневій артерії (ЛА) і призводити до прогресувального ураження її судинної стінки, що клінічно зумовлює поступове формування симптомів правожлуночкової серцевої недостатності (СН). Про важливість точної діагностики та сучасний вибір медикаментозної терапії у таких пацієнтів розповів завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), професор кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Юрій Миколайович Сіренко**.

? **Юрію Миколайовичу, які нозології об'єднує в собі термін «легенева гіпертензія» та яка частота її виникнення?**

Насамперед слід зазначити, що легенева гіпертензія (ЛГ) — це достатньо рідкісний синдром. Але він може виникати більш як при 50 захворюваннях, що етіологічно і патогенетично не пов'язані між собою. Саме тому ЛГ класифікується на п'ять основних груп:

1. ЛГ, зумовлена вродженими вадами серця, впливом токсичних речовин, ліків тощо. Також до цієї групи відноситься ідіопатична ЛГ. Характерною ознакою таких захворювань є «зловияснений» перебіг внаслідок прогресувального ураження легеневих судин.

2. ЛГ у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН). Ця група є найпоширенішою.

3. ЛГ у пацієнтів з ураженням паренхіми легень (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма).

4. Хронічна тромбоемболічна ЛГ.

5. ЛГ внаслідок інших патологій (тиреотоксикоз, серповидноклітинна анемія, хворі після спленектомії тощо).

Варто зауважити, що одним із найнебезпечніших захворювань є саме ідіопатична ЛГ, у зв'язку із прогресувальним ураженням судин легень, за рахунок проліферації внутрішньої та середньої стінок артерій із наступним закриттям їхнього просвіту і підвищенням тиску в системі ЛА. Поширеність ідіопатичної ЛГ становить 15-20 випадків на 1 млн населення, при цьому співвідношення жінки/чоловіки складає 7:1. Аналогічна частота виявлення ЛГ і серед дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця, які не були прооперовані в дитинстві. На жаль, дитяча кардіохірургія в Україні почала активно розвиватися останні 15-20 років, тому ми маємо чимало пацієнтів цієї категорії з таким ускладненням. Зокрема, в нашому реєстрі нараховується майже 40% хворих, в яких ЛГ асоційована із вродженими вадами серця. При цьому тривалість їхнього життя залежить від складності порушень гемодинаміки, яка переважно становить 30-35 років.

? **Чи притаманна для ЛГ генетична схильність?**

Так, існує так звана спадкова ЛГ, при якій виявлено мутації певних генів, що можуть асоціюватися з високим ризиком розвитку ЛГ. Проте таких хворих відносно небагато — 3-4% осіб із ЛГ. На жаль, в Україні генетичні дослідження не проводять через високу вартість. Наприклад, минулого року ми домовилися з Гайдельберзьким університетом в Німеччині щодо здійснення генетичного аналізу трьом нашим пацієнтам безкоштовно, і в однієї хворої було виявлено гетерозиготну форму ЛГ.

? **У чому ж полягає особливість такого захворювання, як хронічна тромбоемболічна ЛГ?**

Це стан, який виникає приблизно у 2% пацієнтів, які перенесли гостру тромбоемболію ЛА. При цьому тромби, які потрапляють до ЛА, не розчиняються під впливом антикоагулянтної терапії, а з невідомих причин починають ендотелізуватися, проростати у стінку артерій і викликати значні звуження просвіту судин, зумовлюючи розвиток ЛГ. Найефективнішим методом лікування таких хворих є операція ендартеріоектомії, але технічно вона дуже складна і не завжди можлива, оскільки проводять її з використанням апарату штучного кровообігу і виразної гіпотермії пацієнта. Проте у 10% випадків після хірургічного втручання не вдається знизити тиск у ЛА, і тоді необхідно призначати медикаментозну терапію.

? **Яким чином відбувається діагностика ЛГ, і на що слід звертати особливу увагу під час діагностичного процесу?**

На сьогодні, відповідно до міжнародних стандартів, ЛГ як діагноз визначається тільки на основі прямого вимірювання артеріального тиску в ЛА за допомогою катетеризації правих відділів серця. Слід відмітити, що ехокардіографія (ЕхоКГ) є скринінговим методом, який дозволяє запідозрити наявність ЛГ. Крім цього, розрахунковий показник ЕхоКГ дуже неточний. Відтак, наш досвід

(понад 200 катетеризацій) показує, що у 90% пацієнтів між ЕхоКГ і катетеризацією серця виявляється різниця більш як на 10 мм рт. ст. Раніше діагноз ЛГ підтверджувався, якщо середній (несистолічний) тиск у ЛА становив понад 25 мм рт. ст.

Минулого року відбувся всесвітній симпозиум, присвячений ЛГ, де даний показник було змінено із 25 на 20 мм рт. ст. Ця так звана сіра зона (від 20 до 25 мм рт. ст.) у майбутньому в 90% випадків трансформується в ЛГ. Отже, точність її виявлення є дуже важливою для подальшої тактики лікування, бо при підтвердженні діагнозу ЛГ постає питання про призначення дороговартісної специфічної терапії. Тому для діагностики, спостереження і лікування таких пацієнтів у світі функціонують референтні центри.

? **Пане Юрію, від яких факторів насамперед залежить прогноз у того чи іншого пацієнта з ЛГ?**

Насправді ступінь підвищення тиску в ЛА не має жодного зв'язку ані з функціональним станом судин, ані з можливістю прогнозування перебігу захворювання в кожному конкретному випадку. Не існує єдиного показника, який допоможе нам зорієнтуватися в цьому питанні. Отже, для визначення ступеня ризику прогресування ЛГ надалі треба враховувати сукупність різноманітних факторів — показники гемодинаміки, ЕхоКГ, рівень мозкового натрійуретичного пептиду, стадію СН, коморбідну патологію, а також своєчасність призначення адекватного лікування.



? **Які можливості у лікуванні ЛГ ми маємо на сьогодні у світі загалом та в Україні зокрема?**

По-перше слід наголосити, що специфічної терапії потребують пацієнти із ЛГ та частина хворих на хронічну тромбоемболічну ЛГ. По-друге, всі три класи препаратів специфічної терапії ЛГ мають високу вартість, тому їхнє використання повинно бути обґрунтованим та ефективним. До них відносяться:

1. Інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5), основним представником яких є силденафіл. Зазвичай для лікування ЛГ його доза складає 20 мг, а кратність приймання — тричі на добу.

2. Блокатори ендотелінових рецепторів (бозентан, амбрізентан і мацитентан), які поділяються на селективні й неселективні. Препарати відрізняються між собою за ступенем гепатотоксичності. Так, 75% пацієнтів, які їх приймають, застосовують саме бозентан як найдешевший і найдоступніший, хоча він найбільш гепатотоксичний.

3. Агоністи простагліцинових рецепторів (еппростенол, трепростиніл, ілопрост). Простагліцин — це природний потужний вазодилатор із протизапальними та антиагрегантними властивостями, проте він дуже швидко метаболізується



Ю.М. Сіренко

у крові (впродовж декількох секунд). Епростенол застосовують у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії, трепростиніл — інгаляцій та підшкірно, ілопрост — інгаляцій із кратністю приймання 6-9 разів на день.

Основна мета лікування ЛГ полягає у сповільненні прогресування ураження артеріол. Дослідження показали, що на сьогодні найефективнішою є стратегія при застосуванні стартової комбінованої терапії (up-front therapy), яка покращує функціональні можливості пацієнтів, сприяє тривалій ремісії та збільшує виживаність хворих. У нашій країні для більшості пацієнтів ми використовуємо монотерапію із фінансових міркувань. На сьогодні в Україні з-поміж препаратів специфічної терапії доступними є пероральний силденафіл та інгаляційний ілопрост.

? **Яка роль державних програм у забезпеченні специфічним лікуванням осіб із ЛА?**

Із 2016 р., завдяки зусиллям організації пацієнтів, активістів, депутатів, Урядом України щорічно виділяється 75 млн грн на закупівлю медикаментів. Спочатку купували два препарати, але згодом до переліку додалися ще два, як-то бозентан і амбрізентан. Я дуже сподіваюся, що в майбутньому до цього списку увійде і трепростиніл для тривалої підшкірної інфузії. Щоправда, наразі ліки надходять зі значним запізненням. Так, остання закупівля була за 2017 р., тому часто пацієнтам доводиться купувати препарати за власний кошт.

? **Яка альтернатива брендовим препаратам існує сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку? Чи не дозволило б використання українських ліків зекономити фінансові ресурси таким хворим?**

Препаратом вибору для лікування пацієнтів із ЛГ є силденафіл, що було показано в багатьох дослідженнях. Так, вартість брендового силденафілу становить 30 тис. грн на місяць. Сьогодні в Україні є силденафіл українського виробництва — це препарат Но-лаг (ТОВ НВФ «Мікрохім»), який абсолютно не поступається в ефективності оригінальному силденафілу. Як у нашому центрі, так і в інших регіонах є позитивний досвід застосування вітчизняного силденафілу.

Нещодавно у нашому центрі було проведено дослідження із використанням даного препарату. В ньому взяли участь 30 пацієнтів із ЛГ, які протягом шести місяців приймали вітчизняний силденафіл. Через півроку ми оцінювали стан хворих за допомогою неінвазивних методів обстеження (ЕхоКГ, тест 6-хвилинної ходи, лабораторні біомаркери тощо). За результатами роботи було продемонстровано клінічну ефективність препарату Но-лаг. Ще одним підтвердженням цього факту був такий суб'єктивний показник, як думка пацієнтів, які стверджували, що не помічали різниці у своєму самопочутті при заміні оригінального силденафілу на вітчизняний. При використанні силденафілу найчастішими побічними ефектами є закладеність носа, почервоніння обличчя, зниження артеріального тиску, рідко виникають алергічні реакції. Але необхідно пам'ятати, що силденафіл не можна поєднувати з нітратами через ризик виникнення тяжкої гіпотензії.

Важливо і те, що Но-лаг був створений спеціально для лікування пацієнтів із ЛГ, що чітко прописано в інструкції, адже це передбачає і відповідне дозування препарату. Також його застосовують в осіб із хронічною тромбоемболічною ЛГ за неефективності хірургічного втручання.

Підготувала **Людмила Онищук**



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}



АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Надійний шлях
до мети



Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Нестримна Сила



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобіліарні порушення: гепатит, холестаз, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шії, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірексія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астения. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів НbАтс. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Стратонавдницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Американські настанови щодо контролю вмісту холестерину в крові

Атеросклероз є значним фактором розвитку серцево-судинних захворювань, показники смертності від яких в Україні найгірші в Європі. 3-поміж важливих шляхів подолання цієї проблеми – впровадження у клінічну практику найновіших підходів до профілактики та лікування атеросклерозу, які суттєво підвищують шанси пацієнтів на виживання. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (ACC/АНА, 2018) щодо контролю вмісту холестерину (ХС) у крові.

Керівництво створене з метою висвітлення питань практичного ведення пацієнтів із високим вмістом ХС у крові та пов'язаних із цим розладів. Настанова 2018 р. являє собою результат повного перегляду рекомендацій ACC/АНА 2013 р. щодо лікування хворих із високим рівнем ХС у крові для зменшення ризику розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ) у дорослих.

Зниження ризику АСССЗ завдяки контролю рівня ХС у крові: 10 ключових положень

1. Для всіх пацієнтів: слід наголошувати на необхідності ведення здорового способу життя.

Здоровий спосіб життя знижує ризик АСССЗ незалежно від віку. У молодих людей він може зменшити вплив факторів ризику і є основою для зниження ймовірності появи АСССЗ. У віці від 20 до 39 років оцінка вірогідності виникнення АСССЗ протягом життя полегшує обговорення цього питання між лікарем і пацієнтом (див. положення 6) та сприяє докладанню значних зусиль щодо підтримання здорового способу життя.

2. Пацієнтам із клінічними проявами АСССЗ необхідно призначати високоінтенсивну терапію статинами (або у максимально допустимих дозах) для зниження рівня ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Чим більшого зниження ХС ЛПНЩ дозволяє досягти терапія статинами, тим значнішим є зменшення ризику. Слід використовувати статин у максимально переносимій дозі для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

3. Для хворих із дуже високим ризиком АСССЗ слід розглядати можливість додавання нестатинних засобів до терапії статинами для досягнення порогової концентрації ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

Дуже високий ризик означає декілька випадків великих АССС-подій або одну велику АССС-подію з кількома умовами високого ризику. Якщо рівень ХС ЛПНЩ залишається $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), слід додати інгібітор PCSK9, хоча довгострокову безпеку (>3 років) при цьому не визначено, а ефективність витрат (з урахуванням вартості у 2018 р.) низька.

4. У пацієнтів із тяжкою первинною гіперхолестеринемією (рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л, або ≥ 190 мг/дл) і невідомим 10-річним ризиком АСССЗ слід розпочинати високоінтенсивну терапію статинами без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), доцільно додати езетиміб. Якщо рівень ХС ЛПНЩ при терапії статинами та езетимібом все ще $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), і у пацієнта наявні численні фактори, що збільшують ризик АСССЗ, можна розглянути призначення інгібітора PCSK9, хоча довгострокову безпеку (>3 років) не визначено, а ефективність витрат (з урахуванням вартості у 2018 р.) низька.

5. В осіб віком 40-75 років із цукровим діабетом (ЦД) і ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) слід розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ.

У хворих на ЦД, які мають підвищений ризик АСССЗ, особливо за наявності численних чинників ризику, або якщо вік пацієнта від 50 до 75 років, доцільно використовувати високоінтенсивну терапію статинами для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

6. Перед початком терапії статинами лікар має обговорювати можливий ризик із пацієнтами віком 40-75 років, які після оцінки їхнього стану потребують первинної профілактики АСССЗ.

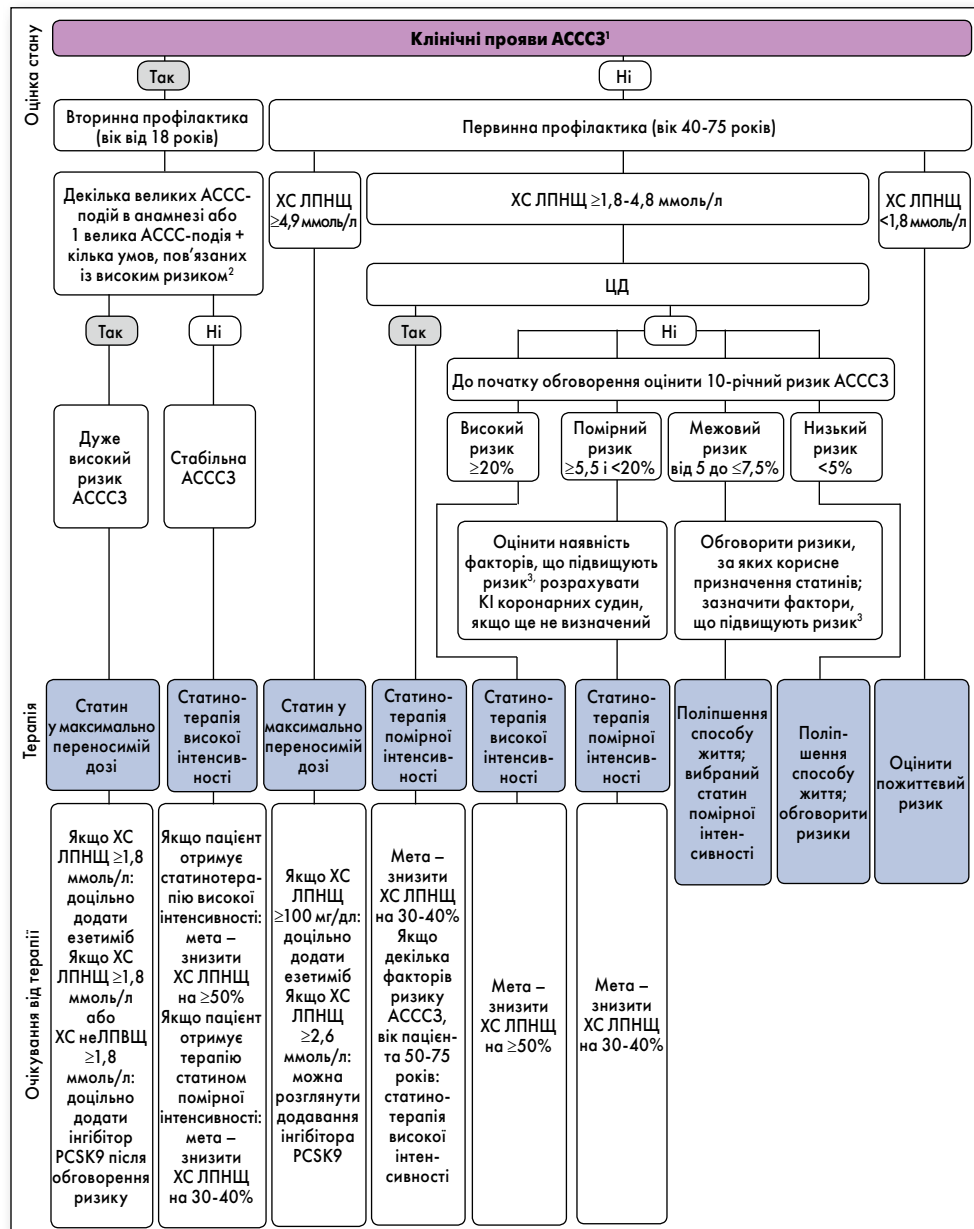


Рисунок. Алгоритм первинної та вторинної профілактики АСССЗ на основі настанов щодо контролю вмісту холестерину в крові (ACC/АНА, 2018)

Примітки: ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; PCSK9 – пропротеїновий конвертаза субтилізин/кексин типу 9. ¹ Клінічні прояви АСССЗ: гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, стабільна/нестабільна стенокардія або реваскуляризація коронарних/інших артерій, інсульт, транзиторна ішемічна атака або захворювання периферичних артерій (ЗПА), зокрема аневризма аорти; усе атеросклеротичного походження. ² Великі АССС-події: нещодавно перенесений ГКС, ІМ в анамнезі, ішемічний інсульт в анамнезі, симптоматичне ЗПА; умови високого ризику: вік ≥ 65 років, сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія, серцева недостатність в анамнезі, попередні аортокоронарне або черешчирне коронарне втручання, ЦД, гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, поточне куріння, постійно підвищений рівень ХС ЛПНЩ (≥ 100 мг/дл, або 2,6 ммоль/л). ³ Фактори, що підвищують ризик АСССЗ: сімейний анамнез ранньої патології, постійно підвищений рівень ХС ЛПНЩ (≥ 160 мг/дл, або 4,1 ммоль/л), хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром; стани, специфічні для жінок (пreeклampsія, передчасна менопауза); запальне захворювання (псоріаз, ревматоїдний артрит або інфекція ВІЛ); належність до етнічної групи (південноазійське походження) з певним співвідношенням ліпідів/біомаркерів; постійно підвищений вміст тригліцеридів (≥ 175 мг/дл, або 1,97 ммоль/л); за наявності показників: високочутливого С-реактивного білка $\geq 2,0$ мг/л, ліпопротеїну (а) ≥ 125 ммоль/л (≥ 50 мг/дл), аполіпопротеїну В ≥ 130 мг/дл (або 3,4 ммоль/л), особливо за вищих рівнів ліпопротеїну (а), кістково-плечового індексу $< 0,9$. Адаптовано за Grundy et al., 2018.

Таблиця. Статини високої, помірної, низької інтенсивності та їхні терапевтичні дози ¹			
	Статини високої інтенсивності	Статини помірної інтенсивності	Статини низької інтенсивності
Зниження рівня ХС ЛПНЩ ²	$\geq 50\%$	30-49%	$< 30\%$
Статини	Аторвастатин (40 мг ³) 80 мг Розувастатин 20 мг (40 мг)	Аторвастатин 10 мг (20 мг) Розувастатин 5 мг 10 мг Симвастатин 20-40 мг ⁴	Симвастатин 10 мг
	–	Правастатин 40 мг (80 мг) Ловастатин 40 мг (80 мг) Флувастатин XL 80 мг Флувастатин 40 мг 2 р/добу Пітавастатин 1-4 мг	Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг

Примітки: XL – тривале вивільнення. ¹ Частки скорочення визначені за даними великих груп населення. Індивідуальні відповіді на терапію статинами варіювали в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) і можуть змінюватися у клінічній практиці. ² Зниження вмісту ХС ЛПНЩ, якого слід очікувати за використання вказаних дозувань. ³ Докази тільки за результатами одного РКД (IDEAL); низькі дози розувастатину, якщо статорвастатин у дозі 80 мг не переноситься. ⁴ Незважаючи на те що симвастатин по 80 мг був оцінений у РКД, початкова доза симвастатину 80 мг (або титрування до 80 мг) не рекомендована FDA через підвищений ризик міопатії, зокрема рабдоміолізу. Частку зниження вмісту ХС ЛПНЩ при первинній фармакотерапії статинами, що використовуються у клінічній практиці (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), оцінювали за зниженням медіани рівня ХС ЛПНЩ із бази даних VOYAGER. Зниження вмісту ХС ЛПНЩ при прийманні інших статинів (флувастатин, ловастатин, пітавастатин, правастатин) ідентифікували відповідно до затвердженої FDA інформації щодо застосування у дорослих пацієнтів із гіперліпідемією, первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією. Жирний шрифт вказує на конкретні статини і дози, які оцінювали в РКД і метааналізі 2010 р. (Cholesterol Treatment Trialists'). В усіх цих РКД було продемонстроване зниження частоти великих серцево-судинних подій. Адаптовано за Grundy et al., 2018.

Обговорення має включати інформування про: основні фактори ризику (наприклад, куріння, підвищений артеріальний тиск, рівень ХС ЛПНЩ, вміст глікованого гемоглобіну за показанням, розрахований 10-річний ризик АСССЗ); наявність факторів, що підвищують ризик (див. положення 8); переваги здорового способу життя та терапії статинами; можливі несприятливі ефекти та взаємодію ліків; витрати на лікування; уподобання пацієнтів при спільному прийнятті рішень.

7. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) при 10-річному ризикі АСССЗ $\geq 7,5\%$ слід розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ, якщо це рішення погоджене із хворими.

Наявність факторів, що підвищують ризик, свідчить на користь призначення терапії статинами (див. положення 8). Якщо ризик не визначено, слід розглянути можливість розрахування кальцієвого індексу (КІ) коронарних судин методом сканування (див. положення 9). Якщо показані статини, слід знижувати рівень ХС ЛПНЩ на $\geq 30\%$, а якщо 10-річний ризик становить $\geq 20\%$ – на $\geq 50\%$.

8. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із 10-річним ризиком від 7,5 до 19,9% наявність факторів, що підвищують ймовірність появи АСССЗ, свідчить на користь початку терапії статинами (див. положення 7).

Фактори, що підвищують ризик: сімейний анамнез ранньої АСССЗ; постійно високий рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л (≥ 160 мг/дл); метаболічний синдром; хронічне захворювання нирок; анамнез пreeклampsії або передчасної менопаузи (вік < 40 років); хронічні запальні розлади (ревматоїдний артрит, псоріаз або хронічна інфекція ВІЛ); належність до етнічних груп високого ризику (наприклад, народи Південної Азії); стійке підвищення вмісту тригліцеридів $\geq 1,97$ ммоль/л (≥ 175 мг/дл); рівень аполіпопротеїну В $\geq 3,4$ ммоль/л (≥ 130 мг/дл), високочутливого С-реактивного білка $\geq 2,0$ мг/л, кістково-плечового індексу $< 0,9$ і рівень ліпопротеїну (а) ≥ 125 ммоль/л (≥ 50 мг/дл), особливо за вищих показників. Ці фактори можуть свідчити на користь терапії статинами у пацієнтів із 10-річним ризиком 5-7,5%.

9. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8-4,9$ ммоль/л ($\geq 70-189$ мг/дл) при 10-річному ризикі АСССЗ $\geq 7,5-19,9\%$ слід розглядати вимірювання кальцієвого індексу (КІ) коронарних судин, якщо рішення про терапію статинами є невизначеним.

Якщо КІ коронарних судин дорівнює нулю, лікування статинами можна призупинити або відстрочити, за винятком тих пацієнтів, що курять, мають ЦД і серйозний сімейний анамнез ранньої АСССЗ. КІ від 1 до 99 свідчить на користь терапії статинами, особливо у пацієнтів віком від 55 років. Для будь-якого пацієнта з КІ ≥ 100 за шкалою Агатстона показана терапія статинами, якщо інше не визначено внаслідок обговорення ризику лікарем і пацієнтом.

10. Через 4-12 тижнів після початку прийому статину (або коригування дози) слід оцінити прихильність пацієнта до лікування, ефективність ліпід-знижувального препарату, зміни способу життя, повторно виміряти вміст ліпідів. За потреби повторювати кожні 3-12 місяців.

Ефективність статинотерапії (відповідь) та змін способу життя слід визначати як частку зниження вмісту ХС ЛПНЩ порівняно з базовим рівнем. Пацієнтам з АСССЗ із дуже високим ризиком необхідність додавання нестатинного препарату визначають пороговим рівнем вмісту ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) на тлі терапії статинами у максимальних дозах (див. положення 3).

На рисунку зображено алгоритм первинної та вторинної профілактики АСССЗ, створений на основі широкого огляду настанов щодо контролю вмісту ХС у крові (ACC/АНА, 2018).

Таблиця містить перелік статинів високої, помірної та низької інтенсивності, а також їхні терапевтичні дози.

Підготувала **Наталія Купко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.acc.org

Застосування вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із фібриляцією передсердь та порушенням функції нирок

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша стійка аритмія. Наявність коморбідної патології погіршує її прогноз та ускладнює лікування. Прогресувальне порушення функції нирок є одним із таких супутніх станів, на які лікар може вплинути, призначивши сучасні антикоагулянтні засоби. Про різні аспекти антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП та хронічною хворобою нирок (ХХН) ведемо розмову із завідувачем відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктором медичних наук, професором Олегом Сергійовичем Сичовим.

Олегу Сергійовичу, наскільки часто у пацієнтів із ФП зустрічається порушення функції нирок?

Два з трьох пацієнтів із неклапанною ФП мають порушення функції нирок різного ступеня, які можуть прогресувати. Boriani et al. (2016) при аналізі даних хворих із реєстру EORP-AF отримали таку статистику: лише 35% осіб із ФП мали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ≥ 80 мл/хв/1,73 м². Чому ж так поширена асоціація між ФП та ХХН? Очевидно, що вони мають спільні фактори ризику, які включають вік, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, дисліпідемію, ішемічну хворобу серця, цукровий діабет тощо. Проте, на додачу, ФП і ХХН провокують розвиток одне одного: ФП створює умови для виникнення та прогресування патології нирок, а погіршення їхньої функції своєю чергою підвищує ризик ФП (Steffel et al., 2018). Так, зниження функції нирок при ФП пов'язане з порушенням внутрішньониркової гемодинаміки (зокрема за рахунок мікротромбозів), судинним ремоделюванням, активацією профібротичних механізмів. Також дисфункції нирок сприяє прийом варфарину внаслідок пришвидшення кальцифікації судин та повторюваних гломерулярних крововиливів.

Як впливає ХХН на прогноз пацієнтів із ФП?

Пацієнти з ФП мають високий ризик розвитку інсульту, системних емболій та смерті. Вірогідність інсульту при ФП без мітрального стенозу або штучного клапана у середньому в 4-5 разів вища, ніж в осіб без ФП, але у деяких групах хворих може зростати 20-кратно (Bal et al., 2011). Часто інсульт є першим клінічним проявом не діагностованої раніше ФП (Bansilal, Karim, 2004). Також ФП асоційована із майже двократним підвищенням ризику інфаркту міокарда (ІМ) (дослідження REGARDS). Значна ймовірність тромбоемболічних ускладнень при порушеннях ритму пояснюється посиленням утворенням тромбів у камерах серця, зокрема в передсердях, що пов'язано зі стазом крові, посиленням гіперкоагуляції через підвищену адгезивність ендокарду та ангіотензин-опосередкованих процесів тромбоутворення.

Поеднання ФП та ХХН призводить до збільшення вірогідності виникнення тромбоемболій, ішемічних інсультів та смерті (Go et al., 2009). У дослідженні ATRIA виявлено, що протеїнурія підвищує ризик тромбоемболії на 54%, а прогресувальне погіршення ШКФ асоційоване зі зростанням ймовірності розвитку ішемічного інсульту. ХХН також пов'язана з більш несприятливими клінічними наслідками у постінсультний період.

Окремої уваги заслуговує такий негативний аспект ХХН, як суттєве підвищення ризику кровотеч, причому зростає він зі зменшенням ШКФ та збільшенням протеїнурії (Molnar et al., 2016). Це може бути пов'язано, зокрема, з порушенням функції тромбоцитів при уремії або застосуванням гепарину при гемодіалізі. Згідно з даними досліджень Rotterdam Study та CIRCS, зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² асоційоване з підвищеним ризиком геморагічного інсульту. Особливо гостро проблема зростання вірогідності кровотеч постає у пацієнтів із ФП та ХХН, які отримують антикоагулянти. Отже, особам із ФП рекомендований регулярний контроль функції нирок для своєчасного виявлення порушень, правильної оцінки ризиків та призначення таких антикоагулянтів, які б одночасно знижували ймовірність тромбоемболій і значно не підвищували ризику кровотеч.

Чи впливає наявність ХХН у пацієнта із ФП на вибір препарату для антикоагулянтної терапії?

Насамперед слід зазначити, що рішення про доцільність лікування антикоагулянтами пацієнтів із ФП та ХХН має базуватися на оцінці ризику інсульту та системних тромбоемболій за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

У разі призначення пероральних антикоагулянтів хворим на ФП та ХХН слід віддавати перевагу вітамін К-незалежним пероральним антикоагулянтам (НОАК) перед антагоністами вітаміну К (АВК). АВК пов'язані з розвитком додаткових ускладнень у пацієнтів із ХХН. Так, варфарин може спричинити геморагічне пошкодження ниркових каналців з їхнім подальшим некрозом. Крім того, препарат попереджає активацію вітамін К-залежного інгібітора кальцифікації – матриксного протеїну G (оскільки мінералозв'язувальна активність цього білка залежить від ступеня карбоксилювання залишків γ-карбоксиглутамінової кислоти, а цей процес відбувається за участю вітаміну К). Таким чином, варфарин пов'язаний із ризиком посилювати вазоренальну кальцифікацію, а у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, АВК може спричинити патологію, що загрожує життю, – кальцифікація (Brodsky et al., 2011; Brandenburg et al., 2015; Böhm et al., 2015).

До НОАК сьогодні належать прямий інгібітор тромбіну дабігатран та інгібітори Ха-фактора з'єднання крові ривароксабан, апіксабан та едоксабан. НОАК не поступаються варфарину щодо ефективності (профілактика тромбоемболічних подій) і мають переваги стосовно безпеки (нижчий ризик кровотеч). НОАК не потребують титрування дози та лабораторного контролю на відміну від АВК. Однак у пацієнтів із ХХН слід враховувати особливості фармакокінетики окремих НОАК. Так, ниркова екскреція дабігатрану в незміненому вигляді становить 80%, тоді як едоксабану, ривароксабану та апіксабану – 50, 35 та 27% відповідно. На пізніх стадіях ХХН, коли кліренс креатиніну (КК) < 30 мл/хв, фармакокінетика дабігатрану значно змінюється: максимальна концентрація препарату в крові підвищується у шість разів, а період напіввиведення подовжується вдвічі (Stangier et al., 2010). У метааналізі Lega et al. (2014) відзначено, що збільшення ниркової екскреції НОАК корелює з ризиком великих кровотеч у пацієнтів із КК < 50 мл/хв. Отже, дабігатран при КК < 30 мл/хв у країнах ЄС не призначають взагалі. При КК 30-50 мл/хв Європейська асоціація серцевого ритму (EHRA, 2018) рекомендує розглядати інгібітори Ха-фактора з'єднання крові.

Для прийняття рішення про вибір та дозування НОАК оцінюють функцію нирок шляхом розрахунку КК за формулою Кокрофта – Голта. Моніторинг слід проводити щонайменше раз на рік, а хворим із КК ≤ 60 мл/хв – частіше. Розрахувати, через скільки місяців призначити наступний візит, можна за формулою:

$$\text{Наступний візит} = \frac{\text{КК}}{10}$$

Згідно з рекомендаціями EHRA (2018) та Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2016), пацієнтам із неклапанною ФП при КК 15-49 мл/хв рекомендовано ривароксабан (1×15 мг) та едоксабан (1×30 мг) у знижених дозах; апіксабан у зниженій дозі (2×2,5 мг) призначають при КК 15-29 мл/хв. У настановах щодо лікування ФП Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів та Товариства з вивчення серцевого ритму (AHA/ACC/HRS, 2019) едоксабан не схвалений для використання в осіб із КК < 30 мл/хв. На термінальній стадії ниркової недостатності Європейська асоціація серцевого ритму (EHRA, 2018) не рекомендує НОАК.

Дотримання рекомендованих доз НОАК у пацієнтів із порушенням функції нирок є вкрай важливим, адже їх перевищення збільшує ризик кровотеч. З іншого боку, призначення низьких доз НОАК особам із КК > 50 мл/хв може збільшувати ймовірність розвитку тромбоемболій.

Чи є дані про ефективність та безпеку антикоагулянтної терапії у пацієнтів на кінцевих стадіях ХХН?

Оцінка ефективності та безпеки антикоагулянтів, як і багатьох інших препаратів, для цієї популяції є проблематичною, адже таких хворих зазвичай не включають до рандомізованих клінічних досліджень (РКД). До речі, проспективних досліджень АВК у цій популяції також не проводили. Проте, з огляду на різке зростання ризику як тромбоемболій, так і кровотеч на кінцевих стадіях ХХН та у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, вкрай важливо оцінити доцільність використання тих чи інших антикоагулянтів. Поки відсутні дані РКД, маємо спиратися на результати ретроспективних досліджень та posthoc-аналізів РКД. Незважаючи на те що НОАК офіційно не рекомендовані пацієнтам, що перебувають на гемодіалізі, в реальній клінічній практиці вони їх досить часто отримують.

Так, Coleman et al. (2019) нещодавно опублікували результати порівняння ефективності й безпеки ривароксабану та варфарину в осіб із тяжкими порушеннями функції нирок. У базі даних Market Scan за період 2012-2017 рр. були відібрані пацієнти з неклапанною ФП та ХХН на стадіях 4 та 5 або на гемодіалізі, які протягом цього часового проміжку почали отримувати ривароксабан (n=1896; 38,7% – ривароксабан у дозі 20 мг/добу) або варфарин (n=4848). Перебували на гемодіалізі чи мали стадію 5 ХХН 88% хворих. Для кожного випадку фіксували інсульти / системні емболії або великі кровотечі, припинення антикоагулянтної терапії / зміну препарату. Дослідження показало, що застосування ривароксабану на 32% знижує ризик великих кровотеч порівняно з варфариним у пацієнтів із неклапанною ФП та ХХН на стадіях 4 і 5 або на гемодіалізі. Також у цій когорті ривароксабан був пов'язаний зі зменшенням ймовірності розвитку інсультів або системних емболій на 45%, ішемічного інсульту – на 33% та внутрішньочерепних кровотеч – на 81% порівняно з варфариним, хоча для отриманих показників 95% довірчий інтервал перетинав лінію відсутності відмінностей.



О.С. Сичов

Чи можна спрогнозувати швидкість прогресування ХХН у пацієнтів із ФП? Як на цей параметр впливають пероральні антикоагулянти?

Beyer-Westendorf et al. (2018) прослідкували динаміку змін ШКФ приблизно у 37 тис. пацієнтів із ФП та ХХН на стадії 3 або 4. Було встановлено, що швидкість прогресування порушень функції нирок чітко корелює з балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Нагадаю, що шкала враховує наявність таких факторів ризику, як хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або системні тромбоемболії в анамнезі, захворювання судин, похилий вік та жіноча стать. Тобто всі ці фактори впливають на прогресування ХХН при ФП: чим вищий бал за CHA₂DS₂-VASc, тим швидше порушуватимуться функції нирок.

Що стосується пероральної антикоагулянтної терапії, варто розуміти, що в осіб із ФП вона завжди пов'язана з погіршенням функції нирок, але швидкість цих змін може значно відрізнитися. Незважаючи на рекомендації ESC (2016), варфарин продовжують приймати більше половини пацієнтів, які потребують антикоагуляції. При цьому, як зазначалося, препарат чинить нефропатичну дію шляхом кальцинозу ниркових артерій та прямого геморагічного пошкодження каналців, що особливо небезпечно для хворих на ХХН. НОАК демонструють нижчий ризик ренальних ускладнень, ніж варфарин.

Це було доведено в ретроспективному дослідженні Yao et al. (2017), в якому порівнювали вплив чотирьох пероральних антикоагулянтів (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та варфарин) на функції нирок, а саме зниження ШКФ на $\geq 30\%$, подвоєння рівня сироваткового креатиніну, розвиток гострої та хронічної ниркової недостатності. У великій адміністративній базі даних США, що містить, зокрема, результати лабораторних аналізів, відібрали 9769 осіб із неклапанною ФП, які розпочали антикоагулянтну терапію між 1 жовтня 2010 р. та 30 квітня 2016 р. Через два роки лікування кумулятивний ризик зниження ШКФ на $\geq 30\%$ склав 24,4%, подвоєння рівня сироваткового креатиніну – 4,0%, розвитку гострої та хронічної ниркової недостатності – 14,8 та 1,7% відповідно. Пацієнти, які лікувалися НОАК, порівняно з варфариним мали на 23% меншу вірогідність зниження ШКФ на $\geq 30\%$, на 38% – подвоєння рівня сироваткового креатиніну, на 32% – розвитку гострої ниркової недостатності. Проте лише ривароксабан і дабігатран були асоційовані з кращим збереженням функції нирок порівняно з варфариним.

Переваги ривароксабану порівняно з варфариним щодо застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок також вивчали шляхом проведення posthoc-аналізу даних РКД ROCKET AF (Fordyce et al., 2016). Авторів цікавило, чи відрізняється ефективність і безпека ривароксабану та варфарину у пацієнтів зі стабільною функцією нирок (n=9292) та її погіршенням (n=3320). Аналіз показав, що пацієнти з порушенням функції нирок, які отримували ривароксабан, мали вдвічі нижчий ризик інсульту та системних емболій, ніж при застосуванні варфарину (1,54 проти 3,25 випадків на 100 людино-років). При цьому не спостерігалося різниці у ризику клінічно значущих кровотеч. Також дослідники встановили, що швидкість погіршення функції нирок у групі ривароксабану була нижчою, ніж у такій варфарину. Отримані дані доводять, що антикоагулянтна терапія з ривароксабаном може бути відносно безпечною, і що ривароксабан є кращою альтернативою варфарину в цій популяції пацієнтів.

На завершення слід звернути увагу, що в оновлених рекомендаціях із лікування ФП АНА/ACC/HRS (2019) відзначено, що ривароксабан і дабігатран при тривалому застосуванні можуть бути пов'язані з нижчим ризиком ренальних ускладнень, ніж варфарин. Враховуючи останні публікації щодо досвіду використання ривароксабану в осіб із тяжкою нирковою недостатністю, доведену його властивість краще зберігати функції нирок, ніж АВК, за відсутності обмеження щодо приймання ривароксабану при КК < 30 мл/хв (на відміну від дабігатрану), вірогідно, вибір на користь ривароксабану в пацієнтів із ХХН (зокрема на стадіях 4 та 5 або на гемодіалізі) є достатньо перспективним для детальнішого дослідження.

Підготувала Тетяна Ткаченко



Н.Н. Сидорова, д. мед. н., Українська військово-медична академія, г. Київ

Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии

Множество болезней являются результатом различных нарушений метаболизма. Тем не менее, возможно, наибольший интерес к метаболизму клетки проявлен в области сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поскольку при развитии острой или хронической гипоксии, обусловленной такой патологией, в клетке происходит ряд изменений, требующих вмешательства для восстановления гомеостаза. На сегодняшний день наиболее эффективным является восстановление поступления кислорода к ишемизированным тканям путем интервенционной реваскуляризации. Однако в ряде случаев такой процедуры может оказаться недостаточно, или же она бывает неэффективной, и приходится уповать на возможности коллатерального кровотока и способности клетки к самосохранению путем ауторегуляции, переходу в энергосберегающие режимы функционирования, включая изменение метаболизма.

Концепт метаболической медикаментозной терапии зародился задолго до массовой имплементации хирургической реваскуляризации сосудистых атеросклеротических поражений и сохраняет сторонников в современном мире. Метаболическими принято называть препараты, влияющие на обмен клетки, точнее на ее энергообразующую функцию, и не оказывающие прямое действие на параметры гемодинамики. Зачастую точка приложения такого лечения – проницаемость мембраны клетки к определенным компонентам, а также митохондрия.

Самые большие недостатки, значительно ограничивающие возможности в изучении реального эффекта метаболических препаратов, – сложность оценки их воздействия на организм, отсутствие объективных и простых, общедоступных инструментов диагностики гипоксии/ишемии. Особенно сложно увидеть преимущества такой терапии на фоне использования уже имеющихся стратегий, существенно улучшивших прогноз при ССЗ [1]. Это реваскуляризация, применение β-адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также корректоров нарушений липидного (статины), углеводного (метформин) и белкового обменов – тоже, своего рода, метаболической терапии, несомненно, оказывающей влияние на состояние кардиомиоцита в частности, органов и тканей в целом.

В подходах метаболической коррекции можно выделить два направления:

- стимуляция метаболизма клетки в физиологических условиях, что представляет особый интерес для спортивной медицины, медицины экстремальных профессий (военные, пожарные, службы спасения и т.д.);
- коррекция метаболизма в условиях острой/хронической гипоксии при различных заболеваниях – хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), остром коронарном синдроме, миокардите, анемии тяжелой степени и т.д.

В первом случае основное место занимают препараты с анаболическим эффектом, а также медикаменты, представляющие собой аналоги эндогенных субстратов энергетического обмена клетки. Во втором случае простая стимуляция обмена клетки не только нежелательна с позиций патофизиологии, но и опасна, поскольку дополнительно повышает потребность миокарда в кислороде и может усугубить ситуацию. Для решения проблемы ведения пациентов с признаками острой/хронической гипоксии кардиомиоцита необходим комплексный подход, включающий несколько направлений вмешательств (табл. 1).

Таким образом, оптимальной стратегией при хронической ишемии, на примере ИБС, можно считать одновременное использование нескольких тактик, начиная с непосредственного восстановления кровотока и доступа кислорода к ишемизированной ткани, применения медикаментозных подходов, доказано улучшающих выживание пациентов (статины, антитромбоцитарная

терапия, β-адреноблокаторы, блокаторы РАС), усиленных препаратами, которые воздействуют на симптомы (нитраты), состояние эндотелия (аргинин) и клеточный метаболизм (метаболическая терапия) без потенциально отрицательного влияния в условиях гипоксии [1].

Мультивекторный подход к решению проблемы дает возможность максимально полного и эффективного задействования современных медикаментозных стратегий для устранения ишемии, сохранения жизнеспособности и функционального состояния кардиомиоцита. Применения вышеперечисленных тактик по отдельности может оказаться недостаточно для разрешения такой серьезной задачи. В первую очередь несовершенными являются современные направления метаболической терапии при их использовании без должного понимания отличий метаболизма в условиях достаточного и недостаточного поступления кислорода к кардиомиоциту. При этом часто получается, что именно благодаря дополнительным, а не прямым эффектам метаболические средства более обоснованы для применения у больных с признаками ишемии миокарда.

Например, большой популярностью у нас в стране пользуются препараты L-аргинина [3]. Главный эффект лекарственного средства – участие в синтезе оксида азота (NO) в качестве основного субстрата. Кроме того, отмечено, что при ряде патологических состояний, включая ассоциированные с ишемией тканей, повышается активность



Н.Н. Сидорова

аргиназ эндотелия, снижается локальная концентрация L-аргинина, то есть развивается его дефицит, что теоретически обосновывает необходимость дополнительного введения данного субстрата [3].

В обзорной статье ученых из Греции Tousoulis et al., опубликованной в 2002 г. и посвященной роли L-аргинина в ведении лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), отмечен установленный в ранних исследованиях ряд NO-независимых эффектов данной субстанции, в частности регуляция pH крови и внутри клетки, участие в деполяризации мембран эндотелиальных клеток, антиоксидантное действие, влияние на вязкость крови и состояние свертывающей/противосвертывающей систем, углеводный, белковый и липидный обмены [4].

Согласно результатам исследований, выполненных преимущественно до 2000 г., подтверждена способность применения L-аргинина улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, а также у курящих. Существуют данные об улучшении эндотелиальной функции и улучшении микроциркуляции у больных ИБС [4].

В 2013 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования о влиянии L-аргинина на концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у пациентов с ожирением [5].

В обзорном материале, посвященном L-аргину, Sudar-Milovanovic et al. (2016) к списку групп больных, у которых назначение этого препарата приведет к улучшению эндотелиальной функции, отнесли лиц с сахарным диабетом 2-го типа, облитерирующим поражением артерий нижних конечностей [6]. Авторы еще одного обзора Valeev et al. (2016) обсудили способность L-аргинина влиять на агрегацию тромбоцитов и его антипролиферативные свойства, а также отметили, что длительное применение препарата замедляет прогрессию атеросклеротического поражения сосудов [7].

А.Е. Березин (2019) описывает следующие направления действия L-аргинина:

- через аргиназу I (связывание аммиака, синтез мочевины);
- через аргиназу II (клеточный рост, пролиферация, дифференциация);
- через креатинфосфат (энергетический метаболизм);
- через NO-синтазу (вазодилатация, васкулярная репарация, апоптоз, иммунный ответ, микрососудистое воспаление, васкулярная интеграция) [3].

Любопытный факт был отмечен исследователями, задавшимися вопросом, почему результаты клинических испытаний о влиянии L-аргинина на течение ССЗ в 1990-х и ранних 2000-х гг. были столь противоречивы, что невозможно было дать окончательное заключение о целесообразности применения этой субстанции у больных кардиальной патологией (van Vliet et al., 2015). Разношерстность данных связали с источником L-аргинина, предназначенного для лечения, поскольку в настоящее время доступны субстанции растительного и животного происхождения [8]. При этом субстанция

Табл. 1. Основные вмешательства, обеспечивающие устранение или уменьшающие гипоксию клетки			
Обоснование	Интервенционные подходы	Терапевтические подходы	Комментарий
Восстановление эффективного кровотока в зоне ишемии			
Доставка необходимого количества кислорода для обеспечения энергопотребности клетки	1. Реваскуляризация: баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование (крупных) сосудов 2. Использование стволовых клеток (в процессе изучения) 3. Ресинхронизирующая терапия, кардиостимуляция при нарушениях проведения как причине сбоя кровоснабжения	1. Периферические вазодилаторы: нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, блокаторы РАС. Преимущество при вазоспазме, эффективно при атеросклеротическом поражении 2. Лекарственные средства, улучшающие функцию поврежденного эндотелия, противодействующие прогрессированию атеросклеротического процесса (статины, аргинин) 3. Препараты, улучшающие реологические свойства крови на уровне микроциркуляции (статины, антитромбоцитарные средства, аргинин)	Имеют значение развитие и функционирование коллатерального кровотока в зоне ишемии, ангиогенез с восстановлением кровотока пораженной области. Последнее обосновывает лечебные стратегии, направленные на активацию ангиогенеза в пораженной зоне
Увеличение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе			
Уменьшение дефицита кислорода за счет увеличения насыщения крови кислородом	Искусственная вентиляция легких с повышенным давлением в конце вдоха	Оксигенация вдыхаемого воздуха, «кислородные подушки»	Следует учитывать такие факторы, как нахождение в высокогорных районах, курение, анемия, значительные кровопотери
Уменьшение потребности ишемизированной ткани в кислороде			
Сохранение жизнеспособности клетки за счет угнетения ее функции, уменьшения активности энергетического обмена	–	1. Применение препаратов, способствующих уменьшению интенсивности энергетического обмена, угнетающих гиперактивацию симпатической нервной системы и, таким образом, контролирующих частоту сердечных сокращений – β-адреноблокаторов 2. Ограничение физической активности	Следует принимать во внимание данные некоторых авторов о компенсаторном, на фоне острой ишемии, снижении функции щитовидной железы с целью уменьшения основного обмена и, следовательно, потребности клеток в кислороде
Коррекция обмена клетки в условиях сохраняющейся гипоксии			
Оптимизация обмена с целью более эффективного использования кислорода для сохранения жизнеспособности клетки и, по возможности, обеспечения ее функции	–	Метаболическая терапия: 1. Использование субстратов обмена, предшественников, временных депо АТФ (L-карнитин, инозин, фосфокреатин, коэнзим А и т.д.) 2. Блокада окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин) 3. Стимуляция окисления глюкозы (мельдоний) 4. Новые метаболические препараты на стадии изучения (омекамитив мекарбил, бендавия)	Необходим взвешенный подход в отношении стратегий, которые могут способствовать накоплению недоокисленных продуктов, обладающих цитотоксичностью, и повышению потребности в кислороде вследствие интенсификации обмена

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

растительного происхождения обеспечивает положительные эффекты на ССС, тогда как L-аргинин животного происхождения обладает не вполне благоприятными эффектами.

В данном контексте интересны результаты масштабного исследования иранских ученых Bahadoran et al., опубликованные в 2016 г. [9]. В рамках Tehran Lipid and Glucose Study было отобрано 2284 взрослых (средний возраст в начале — $38,2 \pm 13,4$ лет, мужчины — 42,8%) исходно без признаков ССЗ, средний показатель наблюдения для которых составил 4,7 года. Авторы отметили достоверную связь между применением L-аргинина растительного происхождения и лучшими показателями систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Использование L-аргинина животного происхождения ассоциировалось с повышением уровня ДАД ($p < 0,01$) (табл. 2).

Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению риска развития поражения коронарных сосудов при интенсивном применении L-аргинина растительного происхождения (p для тренда = 0,03). Исследователи предположили, что более интенсивное использование L-аргинина растительного происхождения, вероятно, обладает протекторным эффектом в отношении событий, связанных с поражением коронарных артерий, тогда как применение L-аргинина животного происхождения, наоборот, может выступать фактором риска артериальной гипертензии и указанных событий [9].

Информация о преимуществах именно растительной формы L-аргинина в лечении/профилактике ССЗ человека чрезвычайно важна для планирования последующих клинических испытаний и может существенно повлиять на будущее применение данного препарата.

Не менее любопытна циркуляция научного интереса вокруг инозина — много лет назад одного из наиболее популярных препаратов метаболической терапии в нашей стране. Данная субстанция рассматривается как предшественник АТФ, ей приписывается способность влиять на ферменты цикла Кребса, синтез нуклеотидов [10]. Довольно активно препарат, включающий молекулу инозина (известный как инозин пранобекс), применяли и как противовирусное средство, иммуномодулятор. В последнее время отношение к инозину более чем снисходительное, учитывая объем синтезируемого в сутки АТФ в миокарде (более 30 кг! [11]), трудно поверить, что несколько таблеток в день смогут в достаточной степени способствовать синтезу АТФ, причем именно в миокарде.

Однако не стоит сбрасывать со счетов дополнительные эффекты инозина. В зарубежной литературе периодически появляются интересные работы в отношении этой субстанции, однако, в силу ограничений регистрации ее как препарата в некоторых странах, испытания осуществляются с участием животных. Например, в 2012 г. опубликованы результаты двойного слепого исследования французских ученых Shafy et al., в котором изучали способность аденозина, инозина и их комбинации влиять на течение острого инфаркта миокарда (ИМ) на фоне реперфузии в экспериментальной модели на крысах [12]. Авторы оценивали функцию желудочков сердца, размер ИМ, ангиогенез и установили, что применение комбинации аденозина и инозина в соотношении 1:5 способствовало достоверному уменьшению размера ИМ, улучшению миокардиального ангиогенеза и функции желудочков сердца дополнительно к реперфузионной терапии.

Ученые также сделали смелое предположение о том, что при использовании такой комбинации может наблюдаться снижение заболеваемости и смертности вследствие ИМ, поскольку летальные случаи животных за все исследование (периоперационный и период наблюдения) в группе имитации вмешательства составили 7%, среди получавших аденозин — 8%, инозин — 3% и комбинацию аденозина и инозина — 3% [12]. Таким образом, авторы призывают

Табл. 2. Сравнение эффективности применения L-аргинина растительного и животного происхождения у лиц исходно без ССЗ

	Любой L-аргинин	L-аргинин животного происхождения	L-аргинин растительного происхождения
САД	-0,09 (-2,23; 2,05)	1,48 (-0,05; 3,51)	-1,89 (-4,17; -0,03)
ДАД	-0,55 (-2,31; 1,21)	1,80 (0,14; 3,46)	-2,78 (-4,61; -0,92)
Триглицериды сыворотки крови	0,42 (-3,66; 4,50)	2,11 (-0,71; 5,95)	-2,11 (-6,32; 2,14)
Холестерол липопротеинов высокой плотности	1,62 (-0,08; 3,33)	1,75 (-0,15; 3,37)	-0,38 (-2,16; 1,38)
Соотношение триглицериды/липопротеины высокой плотности	-0,03 (-4,16; 4,09)	1,29 (-2,50; 5,18)	-1,60 (-5,88; 2,68)

Примечания: Представлена линейная ассоциация (коэффициент β и 95% доверительный интервал) с коррекцией по возрасту, полу, показателям энергетического обмена и поступления белков с пищей. Адаптировано по Bahadoran et al., 2016.

продолжать изучать применение аденозина и инозина в период острой ишемии.

В другом европейском экспериментальном исследовании было показано, что применение инозина у крыс, которым выполняли трансплантацию сердца, улучшало миокардиальную и эндотелиальную функцию в период ранней реперфузии после трансплантации сердца. Стоит отметить, что эти ученые связывают эффективность инозина в представленной клинической ситуации не с основным его предназначением (предшественник АТФ), а со способностью изменять метаболический путь пероксинитрит-поли(АДФ-рибоза) полимеразы [13].

Интересны результаты экспериментального испытания Cortez et al. (2009), которые свидетельствуют о том, что взаимосвязь инозина и аденозина через активацию рецепторов аденозина А3 в печени является главным сигналом для высвобождения глюкозы из гликогена, депонированного в печени, а также для развития гипергликемии в условиях экспериментального повреждения при ишемии-реперфузии нижних конечностей [14]. Значение именно этих рецепторных систем было рассмотрено в обзоре, посвященном сигнальным путям, которые направлены на уменьшение размеров постишемического повреждения миокарда, а также роли оксида азота в обусловленной рецепторами аденозина А3 кардиопротекции [15].

Роли инозина и его концентрации в крови в условиях ишемии уделяется много внимания. В частности, Farthing et al. в течение ряда лет разрабатывали и совершенствовали оригинальную методику диагностики острой ишемии миокарда на основании показателя концентрации инозина/гипоксантина в плазме крови [16]. Авторы провели исследования с участием животных, клинические испытания и считают, что применение

инозина и гипоксантина для диагностики острой ишемии миокарда является быстрым и чувствительным методом, причем изменения данных показателей можно выявить уже в течение 15 мин после развития ишемии и за несколько часов до высвобождения маркеров некроза миокарда (кардиальных тропонинов) [16]. То есть мы снова возвращаемся к идее, что «заместители» эндогенных субстанций оказываются гораздо более сложно работающими модуляторами физиологических процессов, чем это кажется на первый взгляд.

Еще одним препаратом многогранного влияния на метаболизм клетки, в том числе в условиях ишемии, является L-карнитин, участвующий в окислении жирных кислот и выполняющий функцию кофактора в ацил-карнитиновом челноке [2]. Фактически, L-карнитин действует противоположно мельдонию, уменьшающему синтез эндогенного L-карнитина с целью активации гликолиза вместо окисления жирных кислот [11]. Более того, некоторые авторы отмечают, что применение мельдония может способствовать повышению количества жирных кислот в клетке, реализации их липотоксичности в различных органах и тканях, стимулировать гипертрофию миокарда [11]. L-карнитин, в свою очередь, повышает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрию, способствуя их окислительному фосфорилированию. Обоснованием для применения L-карнитина у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН) являются данные о том, что в условиях ишемии и некроза миокарда запасы карнитина быстро истощаются [2]. При СН это связано с недостаточным поступлением с пищей, нарушениями всасывания, уменьшением объема скелетной мускулатуры и патологией транспортера карнитина [17].

Однако, помимо основного действия, для карнитина описаны и другие эффекты. Ускорение выведения из митохондрий ацетил-КоА приводит к увеличению активности пируватдегидрогеназы и, соответственно, усиливает окисление пирувата [11]. Применение карнитина способствует супрессии фиброза через метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшению воспаления и оксидантного стресса [17, 18]. Карнитин участвует в регуляции входящего тока кальция, обеспечивает сохранность эндотелия, влияет на внутриклеточное высвобождение ферментов и состав фосфолипидных мембран с целью поддержания клеточного гомеостаза. На клиническом уровне использование препаратов, содержащих карнитин, связывают со снижением выраженности артериальной гипертензии, гиперлипидемии, диабетического кетоацидоза, гипергликемии, сахарного диабета, инсулинорезистентности, ожирения [18].

Интересна дискуссия, которая началась в 2013 г. о связи поступления карнитина с пищей и синтезе при участии некоторых микроорганизмов микробиоты триметиламин-N-оксида, вещества, ассоциированного с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, в частности, с прогрессированием атеросклероза через изменение липидного обмена и усугублением течения СН [17]. Однако для реализации этого необходимо наличие в микробиоте бактерий, способных обеспечивать указанное превращение. Авторы, длительное время занимающиеся проблемой, названной ими «парадоксом карнитина», советуют воздерживаться при начальных стадиях СН от назначения карнитина, источником которого является красное мясо. В тоже время отказ от красного мяса при СН на более поздних стадиях, по их мнению, может привести к прогрессированию недостаточности карнитина и ухудшению прогноза пациентов, что обосновывает его применение как пищевой добавки при кахектической стадии СН [17]. Таким образом, и в случае с карнитином, как и аргинином, встает вопрос источника экзогенной субстанции и ее эффекта, поскольку существуют данные, что в пищевом рационе человека триметиламин-N-оксид в основном содержится в рыбе, ракообразных и некоторых видах моллюсков [19, 20]. При этом источником триметиламин-N-оксида также могут выступать лецитин и фосфатидилхолин, подвергшиеся действию микробиоты в кишечнике [21].

Безусловным подтверждением значения дефицита карнитина для ССС является карнитин-дефицитная кардиомиопатия [22-26]. Известно, что первичный дефицит карнитина представляет собой аутосомно-рецессивную патологию, связанную с мембранным натрий-зависимым высокоафинным транспортером карнитина [26]. Данное состояние — потенциально летальное, поскольку фактически блокируется окисление жирных кислот в митохондриях.

Основным источником для энергетических процессов в митохондриях становится гликолиз, что ведет к повышенному расходованию глюкозы и, следовательно, развитию гипогликемии, а накапливающиеся жиры, не имея возможности быть использованными в процессе энергообмена, депонируются в печени, сердце, скелетных мышцах. Это обуславливает классическую клиническую картину такой кардиомиопатии: гепатопатию, кардиомиопатию, миопатию [26]. Заболевание проявляется слабостью, гипотонией, печеночной энцефалопатией, гипокетотической гипогликемией, кардиомиопатией с выраженной СН, комой [26]. В данном случае пожизненное применение карнитина спасает жизнь пациента, наглядно демонстрируя, насколько опасной может быть блокада окисления жирных кислот в митохондриях (рис. 1, 2) [26].

Эффективность L-карнитина в отношении течения ССЗ оценивали в ряде

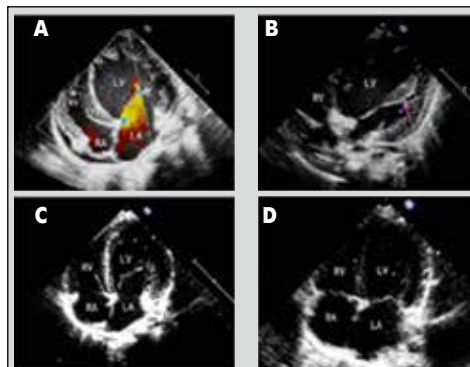


Рис. 1. Сердце пациента с первичной карнитин-дефицитной кардиомиопатией при трансторакальной эхокардиографии до и после терапии карнитином

Примечания: LV — левый желудочек сердца; RV — правый желудочек сердца; LA — левое предсердие; RA — правое предсердие; IVS — межжелудочковая перегородка. Адаптировано по Wang et al., 2014.

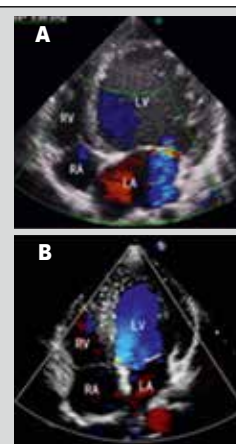


Рис. 2. Сердце пациента с карнитин-дефицитной кардиомиопатией при трансторакальной эхокардиографии до и после терапии карнитином

Примечания: LV — левый желудочек сердца; RV — правый желудочек сердца; LA — левое предсердие; RA — правое предсердие. Адаптировано по Wang et al., 2014.

исследований, а также систематических анализов и метаанализов. В двух рандомизированных контролируемых испытаниях показана способность L-карнитина положительно влиять на течение постинфарктного периода. Так, было проведено плацебо-контролируемое исследование CEDIM Piceto et al. (1995) при участии 472 пациентов, целью которого было оценить динамику параметров левого желудочка (ЛЖ) сердца на фоне терапии L-карнитином при длительном наблюдении за пациентами после ИМ с локализацией по передней стенке ЛЖ. У больных, получавших L-карнитин, по сравнению с плацебо отмечали достоверное уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в течение первого года терапии (рис. 3).

Как видно на представленном рисунке, отмечено достоверное уменьшение объема ЛЖ, начиная с 3-го месяца исследования по 12-й месяц включительно. Тем не менее, не наблюдалось достоверных различий в динамике фракции выброса ЛЖ, а также частоте развития клинических конечных точек, однако с недостоверной тенденцией к меньшему количеству случаев комбинированного исхода, включавшего смерть и застойную СН после выписки из стационара: 6% в группе L-карнитина и 9,6% — плацебо. Частота ишемических событий в этом исследовании была сходной в обеих группах.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании CEDIM-2 Tarantini et al. (2006) при участии 2330 пациентов, которое стало логическим продолжением предыдущего, оценивали влияние терапии L-карнитином на показатели смертности и частоты развития СН у больных ИМ в области передней стенки ЛЖ. В течение шести месяцев наблюдения частота достижения основной конечной точки (смерть или развитие СН) достоверно не различалась между группами (9,2 и 10,5% при приеме L-карнитина и плацебо соответственно; $p=0,27$). Однако в течение первых пяти суток после ИМ среди пациентов, получавших L-карнитин, отмечено достоверное снижение смертности: относительный риск (ОР) 0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,98; $p=0,041$ [28].

В 2013 г. опубликован метаанализ данных 13 контролируемых исследований с общим количеством участников 3629 пациентов, перенесших ИМ [29]. По сравнению с плацебо и контролем применение L-карнитина сопровождалось снижением смертности от всех причин на 27%: отношение шансов [ОШ] 0,73; 95% ДИ 0,54–0,99; $p=0,05$; ОР 0,78; 95% ДИ 0,60–1,00; $p=0,05$ — на пределе статистической значимости, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения положительного эффекта (NNT), составило 38. Также было отмечено достоверное снижение частоты выявления желудочковых аритмий (на 65%; ОР 0,35;

95% ДИ 0,21–0,58; $p<0,0001$; NNT — 4) и риска развития стенокардии на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; $p<0,00001$, NNT — 3) [29]. Эти данные, впрочем, не удалось подтвердить в метаанализе, опубликованном годом позже другим коллективом авторов [30].

Таким образом, исследования последних лет сконцентрировались не на основной функции метаболических средств, популярных на уровне практической медицины десятилетия назад, но так и не получивших достаточной доказательной базы эффективности для представления в современных кардиологических руководствах. Они были сфокусированы на более тонком и многогранном влиянии препаратов, что могло объяснить симпатии к этой терапии среди врачей и пациентов, отмечавших улучшение со стороны симптомов в реальной клинической практике. В работах последних лет акцентируется внимание на необходимости определять и изучать цели эффектов

эндогенных кардиотропных субстанций, которые синтезируются в организме под воздействием кардиальной перегрузки вследствие гипоксии, обусловленной экзогенными факторами (физические нагрузки, стресс), либо ишемией на фоне ССЗ.

Скорее всего, современная медицина еще очень далека от истинно метаболического лечения, делая только первые шаги в точечных управлениях метаболизмом клетки на уровне препаратов биологической терапии. Фармакологические инструменты пока неуклюжи, громоздки, не отличаются особой тропностью конкретно к кардиомиоцитам, а потому их эффект в значительной степени расстраивается по пути к целевому органу. Нельзя также утверждать, что на сегодняшний день известны и учитываются в клинической работе все до единого свойства применяемых с целью метаболической коррекции субстанций как идентичных эндогенным, так и экзогенных по своей сути. Не исключено, что,

подобно статинам, силденафилу или ацетилсалициловой кислоте, нас ждут открытия новых, изначально не ожидаемых, эффектов метаболических средств, возможно, даже более важных для практики, чем основное действие, лежавшее в основе разработки препарата первоначально.

Метаболическая поддержка кардиомиоцита в условиях неподдающейся хирургической коррекции гипоксии остается территорией познанных отчасти, где наши знания придется еще долго разрабатывать и углублять, а терапия, возможно, будет включать сразу несколько разнонаправленных по действию средств одновременно для достижения наилучшего эффекта. Важно, чтобы работа по изучению и поиску стратегий, улучшающих качество жизни и прогноз ССЗ, не прекращалась.

Список литературы находится в редакции.

UA-NP-CARD-PUB-062019-003

3

Танікор®

Інозин/Л-аргінин/Л-карнітин



Сприяє покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ**

Сприяє нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ**

Сприяє поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА**

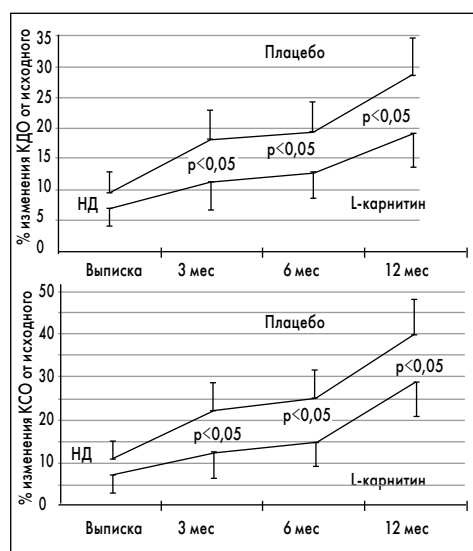


Рис. 3. Показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ в динамике лечения L-карнитином по сравнению с плацебо в течение первого года после ИМ

Примечания: Представлены средние значения $\pm$ 95% доверительный интервал для изменения в %. КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; НД — недостоверно. Адаптировано по Ilceto et al., 1995.

UA-TNN-IMI-052018-002

Склад:
активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. Допоміжні речовини: наповнювачі: кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки

до раціону харчування, як додаткове джерело інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо,

до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. 1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375–380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. — 1983. — Vol. 17, Issue 12. — P. 735–739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309–316. 4. Boger R.H. (2007). J. Nutr., 137: 1650S–1655S.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino

Висновки Ради експертів щодо важливості дотримання тривалості та прихильності до подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому з/без підйому сегмента ST

У квітні 2019 року в Києві відбулося засідання Ради експертів у складі дев'яти фахівців з кардіології, інтервенційної та невідкладної кардіології за участю професора медицини М. Косіборода (Канзас-Сіті, США), професора, член-кореспондента НАМН України, д. мед. н. О.М. Пархоменка, професора, д. мед. н. М.Ю. Соколова, професора, д. мед. н. В.Й. Целуйко, професора, д. мед. н. Л.В. Распутіної, д. мед. н. О.І. Іркіна, к. мед. н. Я.М. Лутая, доцента, к. мед. н. І.В. Кузнецова, к. мед. н. А.І. Кланца. Метою зустрічі було обговорити основні причини дострокового припинення/відміни подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТ) із використанням тикагрелору в пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) у реальній клінічній практиці в Україні. Окрім того, фахівці хотіли зрозуміти, для яких підгруп хворих після перенесеного ГКС з/без підйому сегмента ST (STEMI чи NSTEMI) дотримання рекомендованої тривалості ПАТ 12 місяців із застосуванням тикагрелору має найважливіше значення у запобіганні повторних атеротромботичних подій, як-то інфаркт міокарда (ІМ), ішемічний інсульт, серцево-судинна (СС) смерть. Експерти також мали на меті знайти найдієвіші інструменти в роботі з пацієнтами і професіоналами у сфері охорони здоров'я для підвищення прихильності до ПАТ із тикагрелором за 12 місяців.

Актуалізація проблеми

Учасники заходу окреслили проблему низької прихильності пацієнтів із ГКС до рекомендованої терапії як глобальну відповідно до даних міжнародного реєстру з атеротромбозу REACH [1]. У цьому можна побачити великі можливості для покращення результатів лікування за рахунок підвищення комплаєнсу осіб із ГКС до терапії, зокрема ПАТ.

Окремо було акцентовано увагу на основних складових прихильності до ПАТ пацієнтів із ГКС:

- **складові пацієнта:**
 - психологічні аспекти сприйняття хворим власного захворювання і самого себе з цією патологією;
 - сприйняття побічних ефектів (задишка, кровотеча);
 - необхідність приймання великої кількості ліків;
 - відсутність системи відшкодування вартості препаратів;
 - родичі пацієнта, їхній рівень освіти й доходів, ставлення до хворого і його прогнозу;
- **складові лікаря:**
 - переконаність у необхідності й важливості призначеної терапії;
 - ставлення до побічних ефектів (зокрема, кровотеч);
 - ставлення і довіра лікаря до рекомендацій зарубіжних клінічних керівництв щодо ПАТ;
 - бажання та вміння лікаря говорити з пацієнтом і його родичами, пояснювати тяжкість стану, важливість дотримання рекомендацій, тактику терапії;
 - спадкоємність лікарів як у межах одного лікарсько-профілактичного закладу (ЛПЗ), так і при переведенні пацієнта із ГКС з одного ЛПЗ в інший, а також в амбулаторну систему до сімейного лікаря;
 - авторитет лікаря і довіра, яку він викликає у пацієнта та його родичів;
- система охорони здоров'я має велике, проте не провідне значення;
- вплив суспільства: формування у людини бажання бути здоровим.

Були продемонстровані показники комплаєнсу пацієнтів із ГКС до тикагрелору в Україні. Наголошено, що кількість хворих, які застосовують ПАТ із цим препаратом, різко зменшується через 1-2 місяці після початку лікування. Однак спостерігається позитивна тенденція до збільшення частки хворих, прихильних до ПАТ із тикагрелором, а також середньої тривалості ПАТ із тикагрелором.

Дискусія № 1

? Чи існує клінічне обґрунтування відміни ПАТ у пацієнтів після перенесеного ГКС на 3, 6, 12-му місяцях лікування?

Було підкреслено, що ПАТ, згідно з чинними міжнародними рекомендаціями [2-5], необхідно призначати всім пацієнтам після ГКС (як STEMI, так і NSTEMI) незалежно від обраної тактики ведення — інтервенційної чи неінтервенційної. Всім хворим даної групи ПАТ слід проводити протягом 12 місяців (рівень доказовості ІВ).

На даний час у рекомендаціях зазначено три препарати, які можна додавати до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у складі ПАТ:

- прасургель доцільно призначати пацієнтам із ГКС після коронароангіографії, яким буде проведено інтервенційне втручання;
- тикагрелор — стандартне призначення;
- клопідогрель тільки у разі, якщо недоступні або проти-показані прасургель та/або тикагрелор.

Пацієнтам зі STEMI ПАТ варто застосовувати протягом 12 місяців (рівень доказовості ІА), за винятком осіб із високим геморагічним ризиком відповідно до шкали PRECISE-DAPT.

Незважаючи на чіткі рекомендації щодо тривалості ПАТ у хворих після ГКС, останнім часом піднімається питання стосовно перегляду тривалості антитромботичної терапії через появу нових стентів. При цьому беруться до уваги результати досліджень, які проводили у змішаних популяціях пацієнтів як зі стабільною коронарною хворобою, так і з ГКС, не враховуючи різні механізми розвитку та ризик повторних атеротромботичних подій при даних патологіях. На думку експертів, такий підхід не є виправданим та не має впливати на тривалість ПАТ у пацієнтів після ГКС [6, 7].

Дискусія № 2

? Якими є тривалість ПАТ, клінічні причини її відміни/заміни у пацієнтів після перенесеного ГКС, що відносяться до групи високого геморагічного ризику, та/або тих, у яких виникли геморагічні ускладнення?

Було відзначено, що геморагічні ускладнення є однією із причин скорочення тривалості ПАТ. Задля їхнього попередження рекомендовано застосовувати:

- радіальний доступ;
- малі підтримувальні дози АСК (75-100 мг);
- правильне дозування та тривалість антикоагулянтної терапії (оскільки історично після інвазивного втручання терапевтичні дози антикоагулянтів використовують замість профілактичних);
- рутинне застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП);
- бесіду з пацієнтом про ймовірність розвитку геморагічних ускладнень та заходи їхнього запобігання зважаючи на важливість дотримання ПАТ протягом 12 місяців.

Відповідно до клінічних рекомендацій, існують два основних варіанти тривалості ПАТ. Так, для більшості пацієнтів із ГКС вона повинна становити 12 місяців. А для тих, хто за шкалою PRECISE-DAPT має ≥ 25 балів (приблизно четверта частина хворих), початково призначають ПАТ на шість місяців. Однак, на жаль, в Україні дуже мала частка фахівців користується клінічними шкалами. Перегляд тривалості та складових ПАТ доцільний за умови виникнення побічних ефектів (насамперед кровотеч). У таких випадках можна розглянути деескалацію ПАТ або перехід на монотерапію.

Професор М. Косібород підкреслив, що у США питання щодо тривалості ПАТ до 12 місяців не постає. Так, більшість спеціалістів згодні, що за відсутності дуже серйозних протипоказань вона має становити 12 місяців після ГКС незалежно від того, чи проводили пацієнтові стентування. При виникненні необхідності в електричному хірургічному втручанні насамперед слід розглянути можливість його відстрочення без переривання ПАТ. Якщо у лікарів є питання або сумніви стосовно продовження ПАТ, жодних рішень без консультації з кардіологами з цього приводу не приймається.

Головне питання полягає в тому, що робити через 12 місяців після початку ПАТ, і чи слід для прийняття рішення використовувати будь-яку шкалу? В межах дискусії прозвучало тверде переконання, що якщо у хворого протягом 12 місяців після ГКС не було жодних серйозних геморагічних ускладнень, у певної частки пацієнтів ПАТ потрібно продовжувати. Для вибору категорії хворих, які матимуть максимальну перевагу від продовження ПАТ, варто керуватися шкалами типу DAPT або користуватися клінічними критеріями високого ризику, які були підтверджені у клінічних дослідженнях (цукровий діабет, вік від 65 років, дисфункція нирок, ураження декількох коронарних артерій, більш ніж один гострий ІМ в анамнезі) [3, 11].

У відповідь на питання про тактику ведення пацієнтів після ГКС із шлунково-кишковою кровотечею один з експертів прокоментував, що звичайною практикою у таких випадках є огляд гастроентеролога (хірурга) та ендоскопія

залежно від локалізації кровотечі з процедурою місцевої її зупинки (наприклад, електрокоагуляція). Потім доцільно провести консиліум гастроентерологів та кардіологів для визначення ймовірності повторного ускладнення і терміну відновлення ПАТ. Більшість пацієнтів після зупинки кровотечі знову переводять на ПАТ без змін на 12 місяців. Також можливо розглянути застосування монотерапії для зниження ризику повторних геморагічних ускладнень [3]. За високого ішемічного і низького геморагічного ризику пацієнт продовжує застосовувати ПАТ із тикагрелором. Якщо значний ішемічний ризик поєднується з великим ризиком повторної кровотечі, існує ймовірність того, що хворий буде переведений на монотерапію тикагрелором, рідше ПАТ з тикагрелором буде замінено на ПАТ із клопідогрелем. При цьому більшості осіб із ГКС при виписці зі стаціонара доцільно призначати ІПП разом із ПАТ на 12 місяців, тобто стільки, скільки триває ПАТ.

Як зауважив професор М. Косібород, у США за розвитку в пацієнтів після ГКС на амбулаторному етапі повторних малих і незначних кровотеч також є практика направляти їх до кардіолога для розв'язання питання щодо продовження ПАТ. Деескалація антитромбоцитарної терапії у вигляді переводу з тикагрелору на клопідогрель трапляється дуже рідко й завжди асоційована з серйозними геморагічними ускладненнями і високим ризиком повторних кровотеч. При цьому рутинно антитромбоцитарну ефективність не оцінюють, пацієнта відразу ж переводять на комбінацію АСК + клопідогрель, оскільки вона є ефективнішою, ніж АСК у монотерапії. Такого поняття, як «планова деескалація» у практиці американських лікарів не існує.

На думку експертів, дуже важливою є бесіда лікаря з пацієнтом у разі призначення йому ПАТ із тикагрелором, пояснення мети такого лікування, а також попередження щодо можливої появи малих і мінімальних кровотеч із рекомендаціями стосовно заходів попередження та терапії, коли і до кого слід звертатися при виникненні таких ускладнень. Ця тактика важлива, коли призначено як подвійну, так і потрійну антитромботичну терапію.

Таким чином, було наголошено на важливості жорстких рекомендацій дотримуватись ПАТ 12 місяців у пацієнтів після ГКС при виписці зі стаціонара. На додачу, ПАТ, зокрема з тикагрелором, може бути індикатором якості медичної допомоги лікувального закладу, зокрема у пацієнтів із високим геморагічним ризиком.

Дискусія № 3

? Чи є клінічні дані або докази, що свідчать про доцільність проведення ПАТ із тикагрелором різної тривалості залежно від типу стента у пацієнтів після ГКС?

Було зазначено, що у пацієнтів після ГКС ПАТ повинна тривати один рік незалежно від виду або кількості встановлених стентів. У разі наявності підвищеного ризику повторних атеротромботичних подій (особливо після технічно складних або багатосудинних втручань) із хворими окремо проводять бесіду з акцентом на важливість продовження ПАТ навіть при розвитку ускладнень (зокрема кровотеч). Пацієнтам також пояснюють, що при виникненні питань стосовно ПАТ вони повинні радитися з інтервенційним кардіологом, який проводив стентування, або фахівцем-кардіологом.

Окрім того, було констатовано, що серед кардіологів є ті, хто вважає, що нові стенти кращі за старі саме тим, що їхнє встановлення дозволяє скоротити тривалість ПАТ. Тому хворим доводиться роз'яснювати, що призначення ПАТ протягом одного року зумовлене не типом стента, а наявністю у пацієнта ГКС.

Дискусія № 4

? Чи існують причини для переходу пацієнтів після перенесеного ГКС із тикагрелору на клопідогрель у складі ПАТ на різних етапах лікування?

Експерти зупинилися на термінах і причинах деескалації ПАТ у вигляді заміни більш потужного P2Y₁₂-інгібітора (тикагрелор) на менш потужний (клопідогрель).

Основні причини такої заміни наступні:

1. Лікарі не бачать різниці між складовими ПАТ і не усвідомлюють причини, чому той чи інший препарат був призначений пацієнту.
2. Реімбурсація, згідно з якою хворому може бути безкоштовно виписаний генеричний клопідогрель. Багато лікарів

вважають, що, призначивши пацієнтові такий препарат, вони підвищують його прихильність до терапії.

3. Фінансово-економічна складова — лікар вважає, що пацієнт не зможе забезпечити для себе можливість проведення ПАТ із тикагрелором упродовж 12 місяців.

Європейські рекомендації, що стосуються деескалації, не мають високого рівня доказовості і припускають, що планове переведення з сильного P2Y₁₂-інгібітора на клопідогрель можливе тільки у деяких хворих за умови додаткового моніторингу функції тромбоцитів [5]. На думку експертів, такий підхід є недоцільним у рутинній практиці ведення пацієнтів із ГКС. Було підкреслено, що сама ідеологія деескалації невірна, оскільки передбачає свідому заміну більш ефективного лікування на менш ефективне. Винятком є ситуації, коли для цього є чіткі клінічні показання.

Експерти розглянули дослідження TROPICAL-ACS, PRAGUE-18 і TOPIC, у яких вивчали питання ефективності та безпеки переходу з сильніших P2Y₁₂-інгібіторів (тикагрелор та/або прасугрель) на клопідогрель [8, 9, 10]. У TROPICAL-ACS було показало, що із сильнішої на менш потужну ПАТ пацієнтів із ГКС можна переводити тільки після підтвердження антитромбоцитарної ефективності клопідогрелю у конкретного пацієнта.

Результати дослідження TROPICAL-ACS підняли проблему досить великої кількості хворих після ГКС, які слабо відповідають на терапію клопідогрелем. У даному випробуванні таких пацієнтів було 39%. Саме тому в європейських рекомендаціях йдеться тільки про можливість контрольованої деескалації [5]. Відсутність оцінки реактивності тромбоцитів може призвести до того, що 39% пацієнтів не отримають належного захисту від повторних атеротромботичних ускладнень.

Далі на прикладі 14 реперфузійних центрів України було запропоновано розглянути основні причини переведу хворих на ГКС із ПАТ з тикагрелором на ПАТ з клопідогрелем. Основною точкою переходу був визначений етап виписки пацієнта зі стаціонара на амбулаторне лікування.

Згідно з результатами дослідження, майже у 68% випадків зміну антитромбоцитарної терапії проводив лікар, який її призначив. Частково лікарі замість дієвішого P2Y₁₂-інгібітора призначали антитромбоцитарний засіб, що підлягає реімбурсації. Можливо, це було зумовлено думкою, що безкоштовне лікування зможе підвищити прихильність пацієнта до терапії. У 46% випадків зміна терапії відбувається на прохання хворого, а 21% відмінюють антитромбоцитарний препарат без консультації з лікарем [14].

Було відзначено ще одну причину деескалації — це погляд деяких фахівців на те, що в перший місяць після ГКС існує висока ймовірність розвитку ішемічних ускладнень, а далі стан пацієнта стабілізується, ризики знижуються, і його можна переводити на інші препарати. До того ж, існує думка, що чим довше хворий приймає антитромбоцитарні засоби, тим вищий геморагічний ризик.

Був згаданий факт, що для пацієнтів із ГКС без стентування у 90% випадків лікарі обирають не тикагрелор, а клопідогрель. Експерти підтвердили, що у даному разі стентування є ініціувальним чинником, оскільки впровадження новітніх технологій ревааскуляризації веде до започаткування нових підходів до медикаментозної терапії. Наприклад, останнім часом у деяких клініках почали використовувати метод когерентної томографії в осіб із нестабільною стенокардією та NSTEMI. У пацієнтів із NSTEMI видно зруйновані бляшки, які стали причиною поточної СС-події, а також можна знайти масу атеросклеротичних бляшок із тонкими покриттями, які бувають причиною повторних подій найближчим часом. Більшість лікарів це розуміє й усвідомлює необхідність доносити цю інформацію хворим. Якщо протягом року не захистити такого пацієнта від повторних ішемічних подій за допомогою ПАТ, можливі проблеми не лише в зоні стента, але й у інших судинах.

Було підкреслено, що концепція тривалості ПАТ протягом 12 місяців після ГКС полягає не тільки у наявності однієї нестабільної бляшки, що призвела до розвитку гострого ІМ, а в нестабільному стані пацієнта. ІМ є не причиною дестабілізації, а результатом дії сукупності факторів, які призводять до розриву інфаркт-зумовлювальної бляшки та можуть викликати розрив інших. ГКС — це загальний стан організму, коли й інші бляшки знаходяться у процесі запалення, і розвиток повторної атеротромботичної події є лише питанням часу. Якщо лікарям донести цю концепцію, стане зрозумілим основне положення програм вторинної профілактики після перенесеного ГКС — необхідність тривалого прийому ефективної ПАТ та високих доз статинів.

Один з експертів зауважив, що агресивніша ПАТ має клінічні переваги порівняно з менш агресивною (згідно з PEGASUS-TIMI 54, DAPT) у запобіганні випадків, які не стосуються індексного ураження і встановлення стента [11, 12]. Також було зазначено, що великі рандомізовані клінічні дослідження останніх років PEGASUS-TIMI 54, DAPT підтверджують необхідність тривалої ПАТ у пацієнтів після ГКС. Окрім того, випробування THEMIS продемонструвало обґрунтованість ПАТ в осіб без СС-події, але з підтвердженою ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом 2-го типу [13].

Таким чином, лікарям на всіх етапах шляху пацієнта із ГКС важливо дотримуватися клінічних рекомендацій щодо ведення таких хворих, зокрема стосовно ПАТ. Цього можна досягти забезпеченням спадкоємності між лікарями різних відділень або ж взяти до уваги досвід США, де протягом

усього перебування в лікарні за пацієнта з ГКС на всіх етапах відповідає один кардіолог.

Дискусія № 5



«Простий» пацієнт із ГКС: чи є різниця у виборі анти-тромбоцитарного засобу або особливого підходу до тривалості ПАТ у таких хворих?

Експерти відзначили, що при ГКС «простих» пацієнтів не буває. Якщо звернути увагу на рекомендації, очевидно, що чим хворий «складніший», тим агресивнішого лікування він потребує. Практично у 90% випадків STEMI показане стентування, відповідно, антиагрегантна терапія є найважливішою. Окремо було акцентовано, що успіхи у лікуванні ГКС за допомогою стентів останніх поколінь тільки частково пов'язані з самими стентами, друга складова — це супутня фармакотерапія та насамперед адекватна ПАТ.

У пацієнтів зі NSTEMI, незалежно від стратегії ведення — інвазивна чи медикаментозна — також рекомендоване застосування ПАТ із тикагрелором щонайменше протягом 12 місяців. Причому це потрібно не тільки для захисту судини в місці стентування, але й для впливу на ті атеросклеротичні бляшки, які клінічно ще не маніфестують, і таким чином попередити їхню дестабілізацію.

Дискусія № 6



Що має найважливіше значення для підвищення комплаєнсу призначеної ПАТ із тикагрелором у пацієнтів після перенесеного ГКС?

Експерти повторили, що комплаєнс має надзвичайно важливе значення для прогнозу в осіб із ГКС і дуже часто більшою мірою пов'язаний із впливом лікаря, ніж із рішенням пацієнта.

Для підвищення прихильності необхідні наступні компоненти з боку професіоналів системи охорони здоров'я:

1. Запровадити положення, згідно з яким протягом року за хворими після ГКС має спостерігати кардіолог.

2. Донести до сімейних лікарів, що зміна терапії у пацієнтів після ІМ протягом року неможлива без консультації кардіолога.

3. Забезпечити спадкоємність хворого в одній клініці, аби при виписці призначати той самий препарат, що і спочатку.

4. Регулярно контролювати стан пацієнта і застосування рекомендованої терапії за допомогою телефонних дзвінків та/або персональних консультацій кардіолога.

5. Розглянути можливість запровадження соціальної реклами про безпеку повторних ішемічних подій та важливість дотримання лікарських рекомендацій щодо антитромбоцитарної терапії, високих доз статинів тощо.

6. Впровадити освітні проекти з сімейними лікарями, залучити їх до обговорення ведення пацієнтів із ГКС, осіб після ІМ разом із кардіологами. Наприклад, започаткувати проведення інтервенційними кардіологами 1-2-денних семінарів для сімейних лікарів на базі катетеризаційних лабораторій із роз'ясненням патофізіології ГКС, особливостей ведення таких пацієнтів, необхідності дотримання рекомендацій щодо ПАТ у перший рік після ГКС.

Важливу роль у дотриманні рекомендацій ведення пацієнтів із ГКС відіграють локальні протоколи, які в Україні існують, але не обов'язкові до виконання, оскільки у країні відсутня система контролю. Було відмічено, що у контролі за дотриманням стандартів можуть допомогти професійні асоціації. Жорсткий контроль того, що пацієнтові з ГКС рекомендовано під час госпіталізації, протягом стаціонарного лікування та на амбулаторному етапі може здійснювати уповноважена організація будь-якого рівня, а результати буде видно тоді, коли почнуть діяти українські реєстри, і з'явиться можливість відстежувати, що отримує хворий, а також чий це призначення. Реєстрам пацієнтів із ГКС, які наразі існують в Україні, потрібна послідовна підтримка адміністративних закладів, зокрема МОЗ України, для отримання даних від усіх, без виключення, лікувальних закладів, що мають відношення до ведення осіб із ГКС. У разі отримання повної картини можна буде планувати наступні дії щодо покращання надання допомоги таким пацієнтам, зокрема вимагати від лікаря, який змінив рекомендовану в стаціонарі терапію, обґрунтування такого рішення.

Дискусія № 7



Що має найбільш суттєве значення у взаємодії лікаря і пацієнта задля підвищення комплаєнсу до призначеної фахівцем ПАТ із тикагрелором у хворих після перенесеного ГКС?

Учасники дискусії обговорили доцільність створення свого роду пам'ятки для пацієнта із ГКС (далі «пам'ятка»), зазначивши кілька моментів:

- пам'ятка повинна йти єдиним блоком із випискою;
- пам'ятка не має містити занадто багато інформації;
- пам'ятку можна зробити із функціями щоденника, щоб пацієнт мав нагоду внести туди свої фізикальні дані (ЧСС, АТ), результати лабораторних (рівень холестерину) та/або інструментальних обстежень (ЕКГ), опис терапії, яку він на цю дату отримує;
- варто розглянути можливість використання такої пам'ятки-щоденника на перші 12 місяців після ГКС із рекомендованими датами візиту до лікаря.

Один з експертів зауважив, що проблема низького комплаєнсу дуже велика і багатогранна, на яку впливає багато факторів. У пацієнтів із ГКС є сенс діяти послідовно, разом із впровадженням нових технологій лікування. Хворі після стентування усвідомлюють, що пройшли через серйозну процедуру, та з ними легше і продуктивніше працювати у плані підвищення прихильності. Також важливим моментом є навички комунікації лікаря з пацієнтом і його родичами, вміння пояснити, як надалі правильно поводитися, щоб зберегти життя хворого, та його роль у родині.

Висновки

Рада експертів дійшла наступних висновків:

1. Основні клінічні причини дострокового припинення/відміни ПАТ із використанням тикагрелору в пацієнтів після перенесеного ГКС:

- недостатнє розуміння деякими лікарями різниці у патофізіології атеросклеротичного процесу, рівня ризиків повторних атеротромботичних ускладнень в осіб із ГКС і стабільною ішемічною хворобою серця, що потребують елективних черезшкірних коронарних втручань;
- нерозуміння різниці в ефективності запобігання повторних ішемічних подій між тикагрелором і клопідогрелем у хворих після ГКС;
- переконання деяких лікарів, що у пацієнта після ГКС прихильність до терапії з використанням препарату нижчої вартості (клопідогрель) є вищою, ніж до тикагрелору;
- думка, що високий ішемічний ризик зберігається у хворого протягом першого місяця після ГКС, що виправдовує його переведення на слабший P2Y₁₂-інгібітор клопідогрель;
- думка, що геморагічний ризик наростає в міру продовження ПАТ, і через місяць тикагрелор у складі ПАТ потрібно замінити на клопідогрель для запобігання можливих геморагічних ускладнень;
- відсутність алгоритму надання пацієнтові після ГКС рекомендацій щодо важливості та тривалості ПАТ під час виписки і системи контролю виконання ним цих рекомендацій;
- розвиток геморагічних ускладнень різного ступеня тяжкості;
- відсутність практики застосування затверджених шкал оцінки ішемічного та/або геморагічного ризику при розв'язанні питання про тривалість ПАТ.

2. Підгрупи пацієнтів після перенесеного ГКС (STEMI чи NSTEMI), для яких дотримання рекомендованої тривалості ПАТ 12 місяців із використанням тикагрелору має найважливіше значення у запобіганні повторних атеротромботичних подій:

- усі особи з ГКС без серйозних геморагічних ускладнень;
- хворі на ГКС із багатосудинним ураженням коронарних артерій;
- пацієнти з цукровим діабетом;
- хворі, які мали тромбоз стенту в анамнезі;
- пацієнти після ГКС, які не відповідають або частково відповідають на терапію із клопідогрелем.

3. Найдієвіші інструменти в роботі з пацієнтами і професіоналами системи охорони здоров'я для підвищення прихильності до ПАТ із тикагрелором протягом 12 місяців:

- впровадження системи оцінки якості надання медичної допомоги хворим на ГКС із використанням переліку індикаторів/показників якості, що включатиме ініціацію тикагрелору і виписку зі стаціонара на ПАТ із тикагрелором згідно з європейськими клінічними рекомендаціями;
- надання даних про ведення осіб із ГКС до реєстру внутрішньокоронарних втручань усіма профільними клініками України;
- впровадження у кожній клініці плану заходів, спрямованих на підвищення прихильності пацієнта після ГКС до ПАТ, зокрема бесіди із хворим і його родичами перед випискою, телефонний дзвінок із лікарні протягом першого тижня після виписки, контрольний огляд кардіологом клініки через 30 днів після виписки зі стаціонара;
- включення у виписаний епікриз пацієнта після ГКС повідомлення про необхідність обов'язкової консультації кардіолога у разі виникнення сумнівів/необхідності внести корективи у ПАТ для лікарів амбулаторного ланки, до яких звертатиметься хворий;
- рутинне застосування ІПП упродовж всієї ПАТ (особливо у пацієнтів із категорії високого ризику розвитку геморагічних ускладнень);
- залучення сімейних лікарів до обговорення підходів ведення осіб із ГКС у вигляді семінарів із кардіологами, запрошення до катетеризаційних лабораторій із демонстрацією особливостей процедур у хворих на ГКС;
- контроль за дотриманням локальних протоколів ведення пацієнтів із ГКС;
- трансляція по телебаченню соціального ролика про безпеку повторних подій та важливість дотримання лікарських рекомендацій щодо антитромбоцитарної терапії, високих доз статинів, відміни куріння тощо;
- впровадження доповнень у виписний епікриз пацієнтів із ГКС у вигляді короткої пам'ятки, можливо, з елементами щоденника, для хворого та його амбулаторного лікаря про важливість і необхідність протягом 12 місяців дотримуватися ПАТ із тикагрелором.

Список літератури знаходиться у редакції.

Підготував **к. мед. н. Я.М. Лутай**

СТРАТЕГІЯ ЗНИЖЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.
РЕЄСТРАЦІЙНІ ПОСВІДЧЕННЯ МОЗ УКРАЇНИ: ЛІВОСТОР - №UA/6452/01/01, №UA/6452/01/03 ТА №UA/6452/01/03 ВІД 17.01.2017; МАГНІКОР - №UA/11211/01/01 ВІД 27.07.2015



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року

У березні цього року Американський коледж кардіологів (ACC) та Американська асоціація серця (AHA) опублікували рекомендації з первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пропонуємо вашій увазі тезовий огляд зазначеного керівництва.

Дані клінічні настанови базуються на результатах найважливіших досліджень щодо атеросклеротичних ССЗ (АС ССЗ). Основну увагу приділено первинній профілактиці у дорослих для зниження ризику розвитку АС ССЗ, як-то гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда (ІМ), стабільна або нестабільна стенокардія, інсульт / транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій, а також серцевої недостатності (СН) та фібриляції передсердь (ФП).

Розрахунок ризиків АС ССЗ

На сьогодні доступні методики у вигляді таблиць для розрахунку ризику АС ССЗ, які базуються на популяційних даних і клінічних дослідженнях та використовуються для визначення потреби й інтенсивності профілактичної терапії відносно абсолютного ризику (як правило, на 10 років).

У рекомендаціях ACC/AHA (2019) запропоновано метод оцінки 10-річного ризику АС ССЗ у безсимптомних дорослих віком 40-79 років,

що включає, зокрема, расові й статеві ознаки (ASCVD Estimator Plus Plus). Відтак, 10-річний ризик АС ССЗ у осіб цієї вікової категорії слід класифікувати на низький (<5%), граничний (від 5 до <7,5%), проміжний (≥7,5 до <20%) та високий (≥20%). Серед інших інструментів відповідно до расових/етнічних груп – загальний показник ризику ССЗ Фремінгема, шкала ризику Рейнольдса, шкала для оцінки ризику смерті від ССЗ протягом 10 років (SCORE) та інструменти QRISK/JBS3.

У дорослих із граничним та проміжним ризиком при оцінюванні чи плануванні стратегії профілактичних заходів слід також враховувати додаткові індивідуальні клінічні фактори, що можуть підвищувати 10-річний ризик розвитку АС ССЗ.

Так, до факторів, за яких доцільно почати або посилити терапію статинами, слід віднести:

- сімейний анамнез передчасного АС ССЗ (чоловіки <55 років, жінки <65 років);
- рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ≥160 мг/дл;
- хронічні захворювання нирок: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²;
- метаболічний синдром;
- преєклампсія та передчасна менопауза (<40 років);
- запальні захворювання, включно із ревматоїдним артритом, системною червоною вовчанкою, псоріазом, ВІЛ;
- деякі біомаркери – тригліцериди натще ≥175 мг/дл, ЛП (а) ≥50 мг/дл, високочутливий С-реактивний білок ≥2 мг/л, аполіпопротеїн В (Апо-В) >130 мг/дл, кістково-брахіальний індекс <0,9.

Після розгляду перелічених критеріїв, якщо все ще є невизначеність щодо достовірності оцінки ризику для осіб граничної або проміжної категорії, слід проводити обстеження щодо наявності субклінічного коронарного атеросклерозу за допомогою коронарного сканування кальцієм (КСК) – комп'ютерне томографічне сканування серця.

Високий рівень ліпідів

Первинна профілактика АС ССЗ потребує уваги до можливого підвищення рівня ліпідів упродовж всього життя. Для молодих людей (віком від 20 до 39 років) слід надавати пріоритет оцінюванню довгострокових ризиків та пропаганді здорового способу життя за деякими виключеннями. Рекомендації з первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019) з урахуванням віку та оцінки ймовірних факторів ризику представлені на рисунку.

Рекомендації щодо лікування статинами

Пацієнтам віком від 20 до 75 років із високим рівнем ЛПНЩ (≥190 мг/дл) необхідно призначати статини високої інтенсивності без аналізування ризику. Особам 40-75 років із ЦД 2-го типу рекомендовані статини середньої інтенсивності та оцінка додаткових факторів ризику для розв'язання питання щодо необхідності приймання статинів високої інтенсивності. У популяції >75 років важливо проводити клінічну оцінку та обговорення ризиків. Пацієнтам віком 40-75 років із рівнем ЛПНЩ ≥70 мг/дл та <190 мг/дл без ЦД рекомендовано статинотерапію. Інтенсивність визначає фахівець на основі оцінки ризику з огляду на додаткові фактори ризику розвитку АС ССЗ:

- ризик від 5 до <7,5% (граничний): модифікація способу життя; якщо є фактори, що підвищують ризик, доцільно застосовувати статини середньої інтенсивності та, в окремих випадках, виконувати аналіз кальцію у коронарних артеріях;
- ризик ≥7,5-20% (проміжний): рекомендовані статини середньої інтенсивності; за наявності факторів, що підвищують ризик, доцільно використовувати статини високої інтенсивності;
- ризик ≥20% (високий): рекомендовані статини високої інтенсивності для зниження концентрації ЛПНЩ на ≥50%.

Рекомендації для дорослих пацієнтів із високим вмістом холестерину в крові наведені у табл. 1. Зниження рівня ЛПНЩ суттєво зменшує вірогідність розвитку АС ССЗ. Тому через 6-8 тижнів статинотерапії слід оцінити її результати, а саме відповідь на дозу та толерантність. Якщо зниження вмісту ЛПНЩ адекватне (на ≥30% зі статинами середньої інтенсивності та на 50% – високої), необхідний регулярний інтервальний моніторинг факторів ризику та дотримання лікування статинами

Довідка «ЗУ»



У клінічній практиці для профілактики ССЗ активно використовують препарати АТ «Київський вітамінний завод».

Магнікор – монопрепарат АСК (по 75 мг) для первинної профілактики тромбозів та ССЗ, як-то гострий коронарний синдром, у пацієнтів віком від 50 років, у яких наявні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Лівостор – препарат аторвастатину (по 10, 20 та 40 мг) для корекції дисліпідемії у дорослих пацієнтів із метою зниження ризику ССЗ (інфаркту, інсульту, стенокардії).



для визначення прихильності та досягнення очікуваного ефекту (близько одного року).

Артеріальна гіпертензія

У США АГ спричиняє більше смертей від АС ССЗ, ніж будь-який інший модифікувальний фактор ризику. Поширеність АГ І ст. (систолический АТ [САТ] ≥130 або діастолічний АТ [ДАТ] ≥80 мм рт. ст.) серед дорослих у цій країні становить 46% та різко зростає з віком. Значний ризик появи АС ССЗ асоційований із підвищенням САТ у широкому віковому спектрі – від 30 до >80 років. У дорослих із граничним АТ (120-129/<80 мм рт. ст.) рекомендовано зниження ваги, обмеження споживання солі, алкоголю, дієта, збагачена кальцієм, фізична активність. У пацієнтів із АГ І ст. (АТ 130-139/80-89 мм рт. ст.) та 10-річним ризиком АС ССЗ <10% доцільно застосовувати нефармакологічну терапію. Тим, хто має 10-річний ризик АС ССЗ ≥10%, слід призначати ліки, що знижують АТ, для досягнення цільових рівнів АТ <130/80 мм рт. ст., зокрема в осіб із хронічною хворобою нирок та ЦД. Також таких пацієнтів варто прагнути у хворих на АГ ІІ ст. (АТ ≥140/90 мм рт. ст.) при використанні препаратів для зниження АТ та немедикаментозних методів лікування.

Застосування АСК

Протягом десятиліть для профілактики АС ССЗ широко застосовували низькі дози АСК (75-100 мг/добу), оскільки препарат зменшує ризик розвитку атеротромбозу, проте може спричинити кровотечу, особливо у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). АСК добре зарекомендував себе для вторинної профілактики АС ССЗ і широко застосовується з цією метою.

Настанови із призначення низьких доз АСК для первинної профілактики АС ССЗ (табл. 2):

- доцільно призначати особам віком 40-70 років із високим ризиком розвитку АС ССЗ, які не мають підвищеної схильності до кровотеч;
- не слід використовувати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ дорослим >70 років;
- не слід застосовувати в первинній профілактиці АС ССЗ серед дорослих осіб у будь-якому віці, які мають підвищений ризик кровотечі.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Із повною версією документа можна ознайомитися на сайті www.onlinejacc.org

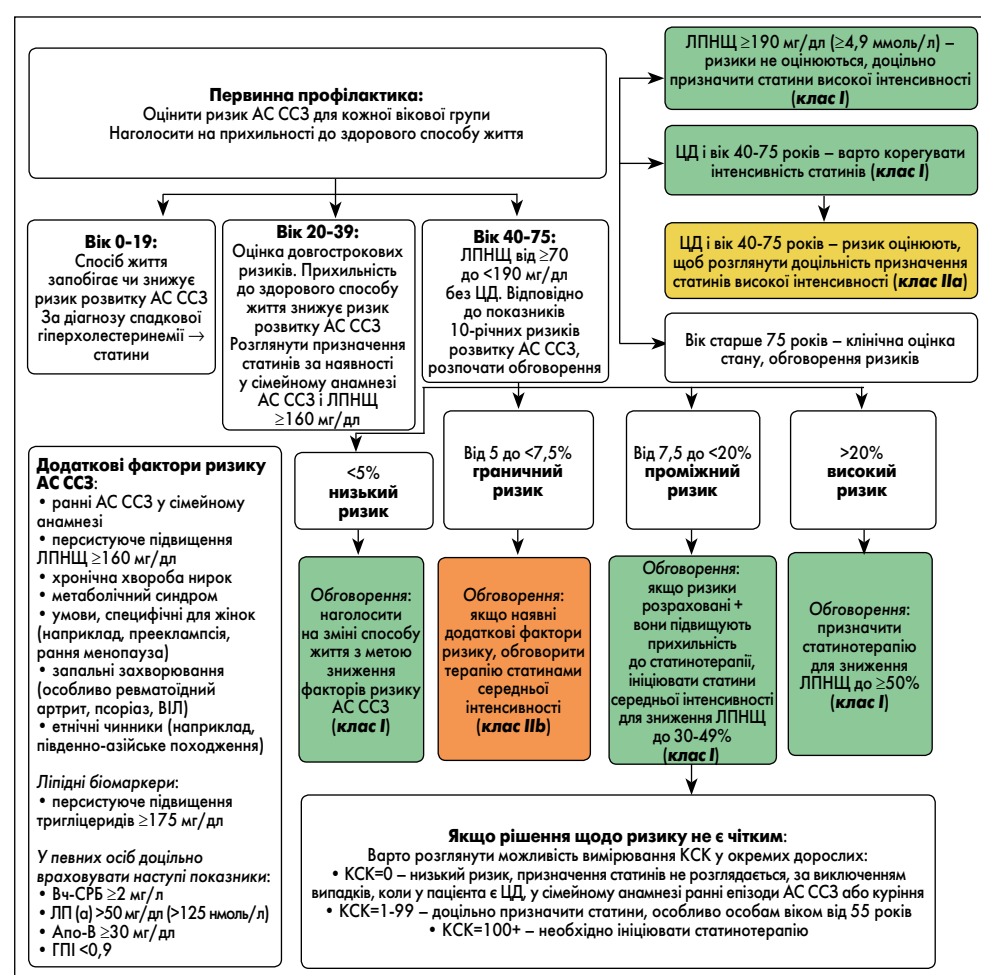


Рисунок. Рекомендації щодо первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019)

Примітки: ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ГПІ – гомілково-плечовий індекс; вч-СРБ – високочутливий С-реактивний білок.

Табл. 1. Рекомендації для дорослих із високим вмістом холестерину в крові		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
I	A	У хворих із проміжним ризиком терапія статинами знижує ймовірність розвитку АС ССЗ; якщо при обговоренні ризику прийняте рішення застосовувати терапію статинами, слід рекомендовувати препарати середньої інтенсивності
I	A	У пацієнтів із проміжним ризиком рівень ЛПНЩ повинен бути знижений на ≥30%; для оптимального зменшення вірогідності АС ССЗ, особливо в осіб із високим ризиком, даний показник має бути знижений на ≥50%
I	A	У хворих віком 40-75 років, що страждають на ЦД, незалежно від оцінюваного 10-річного ризику АС ССЗ, показано терапію статинами середньої інтенсивності
I	B-R	Пацієнтам віком 20-75 років із рівнем ЛПНЩ 190 г/дл (≥4,9 ммоль/л) рекомендоване призначення максимально переносимого лікування статинами
IIa	B-R	У хворих на ЦД, які мають кілька факторів ризику АС ССЗ, доцільно призначати терапію статинами високої інтенсивності з метою зниження рівня ЛПНЩ на ≥50%
IIa	B-R	У пацієнтів із проміжним ризиком наявність факторів підвищення ризику вказує на доцільність початку або посилення терапії статинами
IIa	B-RN	Для осіб із проміжним ризиком або деяких пацієнтів із граничним оцінюють показник КСК із метою прийняття рішення про лікування: • якщо він дорівнює нулю, доцільно відмовитись від терапії статинами та проаналізувати рівень ризику через 5-10 років, за умови відсутності факторів підвищення ризику (наприклад, ЦД, сімейний анамнез передчасного АС ССЗ, куріння) • якщо він становить від 1 до 99, доцільно починати лікування статинами для пацієнтів віком ≥55 років • якщо він становить ≥100, доцільно розпочати терапію статинами
IIb	B-R	У пацієнтів із граничним ризиком за наявності факторів ризику АС ССЗ може бути доцільним початок терапії статинами середньої інтенсивності

Табл. 2. Рекомендації щодо призначення АСК у низьких дозах		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
IIb	A	Низькі дози АСК (75-100 мг/добу перорально) можна розглядати для первинної профілактики АС ССЗ серед окремих дорослих віком від 40 до 70 років зі значною вірогідністю розвитку АС ССЗ, але без підвищеного ризику кровотечі
III	B-R	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ серед дорослих віком від 70 років
III	C-LD	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати для первинної профілактики АС ССЗ дорослим будь-якого віку, які мають підвищений ризик кровотечі

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Бета-блокатори та еректильна дисфункція — який препарат є найбезпечнішим?

Еректильна дисфункція (ЕД) зазвичай трапляється у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), серцево-судинними (СС) факторами ризику та клінічно вираженими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Переважна більшість наявних відомостей виявляє згубну роль β-блокаторів (ББ) щодо впливу на еректильну функцію. На противагу, експериментальні та клінічні дані чітко вказують на сприятливу дію на ерекцію вазодилатуючого ББ небіволулу за рахунок підвищення біодоступності оксиду азоту. Позитивний ефект небіволулу в цьому контексті у хворих на АГ є унікальним серед ББ, що робить цей препарат привабливим вибором для чоловіків, які турбуються про еректильну функцію і потребують призначення ББ.

Актуальність теми

У зв'язку з тим, що сьогодні серед практичних лікарів знову розгорнулася дискусія щодо найбезпечнішого ББ у плані можливого негативного впливу на еректильну функцію в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ), необхідно провести ретельний аналіз усіх наявних клінічних даних. Певні питання виникли через розбіжності у європейських інструкціях із застосування небіволулу та біспрололу. Згідно з цими документами, частота порушень сексуальної функції на небіволулі вища, ніж на біспрололі, хоча результати сучасних наукових досліджень та положення всіх міжнародних нормативних документів щодо лікування пацієнтів з АГ свідчать про зворотне. При цьому в інструкціях, що затверджені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та діють сьогодні, також вказано протилежне — спостерігаються зниження лібідо та імпотенція як побічні дії на тлі прийому оригінального біспрололу фумарату (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019982s014lbl.pdf). На небіволулі ЕД як небажане явище відсутня. У розділі «Постмаркетинговий досвід» відмічено тільки ЕД, яку не пов'язують із терапією небіволулом: «Оскільки ці побічні реакції повідомлялися добровільно з популяції невизначеного розміру, неможливо оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок при прийомі Бістоліку» (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf).

З огляду на подібні розбіжності інструкцій, необхідно розглянути основні положення щодо безпеки застосування ББ у лікуванні АГ у чоловіків та дійти кінцевого незалежного висновку. Подібний аналіз логічно зробити у хронологічному порядку оприлюднених на сьогодні різних експертних консенсусів та рекомендацій.

Дані міжнародних настанов із лікування АГ

Першим таким документом, в якому з'явився окремий розділ «АГ та еректильна дисфункція», був перегляд європейських рекомендацій із ведення та лікування АГ (2009) [1]. У ньому зазначено, що ЕД є поширеним станом у хворих на АГ і передвісником майбутніх СС-ускладнень. Виявлення та терапія ЕД покращують усунення СС-ризиків. Після початку використання інгібіторів фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) пацієнти більш схильні приймати антигіпертензивні ліки, і контроль АТ поліпшується. Раніше застосовували антигіпертензивні засоби (діуретики, ББ, препарати центральної дії) чинять негативний вплив, тоді як більш нові медикаменти мають нейтральний або позитивний ефект, а саме антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), небіволулу.

Після цього 2011 р. Європейське товариство з артеріальної гіпертензії (ESH) оприлюднило інформаційний лист «Сексуальна дисфункція та артеріальна гіпертензія», в якому детально розглянуто проблему впливу різних антигіпертензивних ліків на ЕД. Також у ньому підсумовано, що на сьогодні результати відповідних досліджень свідчать про доцільність класифікації антигіпертензивних засобів, розподіляючи їх на: такі, що негативно діють на еректильну функцію, зокрема препарати центральної дії, діуретики та ББ, за винятком небіволулу; лікарські засоби, які чинять нейтральний ефект на ЕД, включно з антагоністами кальцію, іАПФ; БРА, які, ймовірно, мають позитивний вплив на ерекцію [2]. Слід зазначити, що цей документ досі не переглядався та є діючим.

Наступними були американські рекомендації з лікування АГ у пацієнтів похилого віку (2011) [3]. У них чітко постульоване наступне положення: хоча попередні покоління ББ були пов'язані з депресією, статевою

дисфункцією, дисліпідемією і дисглікемією, таких асоціацій із небіволулом не виявлено.

Наступний розвиток проблема неоднорідності класу ББ отримала у європейських клінічних рекомендаціях з АГ 2013 р. [4]. Було зазначено, що деякі обмеження застосування традиційних ББ, здається, не відносяться до вазодилатуючих ББ, таких як целіпролол, карведилол і небіволулу, які сьогодні використовують більш широко.

Останніми на даний час у цьому переліку міжнародних документів, що унормовують питання лікування пацієнтів з АГ та особливості впливу різних антигіпертензивних засобів на перебіг захворювання, стали рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та ESH з лікування АГ 2018 р. [5]. У розділі 7.5.1.4. «Бета-(адрено)блокатори» прописане наступне положення щодо розбіжностей впливу різних препаратів цього класу на перебіг хвороби та ризик виникнення ускладнень терапії. Так, ББ не є однорідним класом. Останніми роками зросло використання судинорозширювальних ББ, таких як лабеталол, небіволулу, целіпролол і карведилол. Дослідження небіволулу показали, що він має більш позитивний ефект на центральний АТ, аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію тощо. Він не чинить негативного впливу на ризик розвитку нових випадків цукрового діабету (ЦД) і демонструє сприятливіший профіль переносимості, ніж класичні ББ, зокрема меншу побічну дію на сексуальну функцію.

У цьому контексті доцільно розглянути, на які дослідження посилаються вищезазначені міжнародні документи.

ББ та ЕД: дані наукових досліджень

Одним із найбільших є обсерваційне багаточентрове дослідження за участю 1007 пацієнтів чоловічої статі з АГ (середній вік — 57,9 року), які активно лікувалися ББ упродовж принаймні шести місяців [6]. Основою оцінки впливу терапії на ЕД був розрахунок міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ) за даними анкетування хворих. Параметри, які аналізували за допомогою ІЕФ, включали еректильну, оргазматичну функції, сексуальне бажання, задоволеність статевим актом і загальне відчуття задоволення. Протягом чотирьох місяців пацієнти знаходилися на терапії атенололом (27,9%), біспрололом (25,9%), карведилолом (15,3%), метопрололом (3,0%), небіволулом (23,6%) та іншими ББ (0,5%). Результати дослідження показали, що хворі на АГ без ЕД частіше отримували небіволулу (34,9%), ніж карведилол (10,3%) ($p < 0,01$). Пацієнти, які приймали небіволулу, мали вищі бали за кожним параметром ІЕФ порівняно з тими, які лікувалися іншими ББ ($p < 0,01$).

Оскільки загальні характеристики хворих в усіх групах виявилися співставними, а також був проведений багатфакторний аналіз можливого впливу супутніх клінічних параметрів на розвиток ЕД, менша поширеність сексуальних порушень у групі небіволулу, як зазначено авторами публікації, виглядає достатньо переконливо. До того ж частота ЕД на тлі терапії небіволулом була нижчою, ніж аналогічний середній показник при застосуванні дигідропіридинових антагоністів кальцію.

Одним із найцікавіших із клінічного погляду є відкриті проспективне амбулаторне дослідження 44 чоловіків з АГ (віковий діапазон — 31–65 років), які отримували ББ атенолол, метопролол і біспролол щонайменше шість місяців [7]. Протягом цього часу в учасників також розраховували індекс еректильної функції за допомогою анкет ІЕФ. Після припинення прийому попередніх кардіоселективних невазодилатуючих ББ II покоління всіх пацієнтів було переведено на ББ III покоління небіволулу (середня доза — 6,45 мг/добу), який вони приймали протягом трьох місяців, після чого знову пройшли опитування за анкету ІЕФ. На початку дослідження ЕД було



Д.Д. Іванов

виявлено у 65,9% випадків (тяжка — 18,2%, середня — 29,5%, легка — 18,2%). Після переходу на небіволулу ознаки порушень статевої функції спостерігалися лише у 41% пацієнтів (тяжка ЕД — 5%, середня — 27%, легка — 9%). Середній бал ІЕФ (17 при прийманні ББ II покоління та 22 — небіволулу) показав, що еректильна функція статистично значимо ($p < 0,001$) поліпшувалася через три місяці використання небіволулу. Після переведення пацієнтів на небіволулу абсолютна кількість статевих актів на місяць зросла майже вдвічі.

Розглянемо ще два досить нових дослідження, які не так добре відомі лікарям терапевтичного профілю, оскільки були надруковані у західних вузькоспеціалізованих виданнях. Одна з цих робіт вказує на те, що небіволулу посилює здатність інгібіторів ФДЕ-5 розслабляти судинні структури еректильної тканини у хворих на ЦД шляхом підвищення доступності оксиду азоту та збільшення синтезу циклічного гуанозинмонофосфату в цих тканинах. Подібні ефекти свідчать про потенційну терапевтичну користь небіволулу як доповнення до інгібіторів ФДЕ-5 для лікування ЕД, пов'язаної з ЦД [8].

Друге дослідження присвячене впливу різних ББ (а саме небіволулу, атенололу, карведилолу та біспрололу) на швидкість кровотоку в артеріях статевого члена у чоловіків з АГ [9]. Обстежено 108 пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ, що не курять, не страждають на ЦД та не мають інших супутніх захворювань. Виявлено, що серед усіх досліджуваних ББ лише небіволулу не чинив негативного впливу на швидкість кровообігу в статевих артеріях чоловіків. Спостерігалось статистично значуще зменшення швидкості розповсюдження стимульованої пікової пульсової систолічної хвилі порівняно з періодом до початку прийому ББ на атенололі ($p = 0,03$), біспрололі ($p = 0,05$) та карведилолі ($p = 0,02$), тоді як на небіволулі достовірної зміни показника показано не було ($p = 0,7$) при тенденції до його підвищення. Паралельно було виявлене значне зниження швидкості розповсюдження стимульованої кінцевої пульсової діастолічної хвилі у групі небіволулу без змін на інших ББ. Отримані результати пояснюють нейтральний або навіть сприятливий вплив небіволулу на еректильну функцію у чоловіків, що застосовували ІЕФ як оцінювальний критерій. Дослідники дійшли висновку, що небіволулу є унікальним представником класу ББ, який чинить нейтральний ефект на швидкість розповсюдження пульсової хвилі в артеріях статевого члена порівняно з іншими ББ у чоловіків з АГ.

Таким чином, усі вищенаведені дані переконливо свідчать про те, що небіволулу за своїм механізмом дії може мати переваги перед іншими ББ при використанні у лікуванні пацієнтів з АГ та ЕД. Ця точка зору співпадає з сучасними поглядами клініцистів інших країн [10, 11]. Окрім того, небіволулу як препарат, що має сприятливий вплив на статевою функцію, демонструє позитивну дію не тільки в терапії осіб з АГ, але й у чоловіків після аортокоронарного шунтування (АКШ), оскільки такі хворі потребують призначення ББ [12]. Негативні наслідки приймання цього класу ліків не повинні бути проігноровані після АКШ у сексуально активних пацієнтів чоловічої статі. Автори цього дослідження, що базуються на результатах обстеження 119 хворих після АКШ (використовували ББ принаймні протягом трьох місяців у післяопераційний період), підсумували, що небіволулу слід застосовувати частіше, ніж інші ББ у цій групі пацієнтів.

Висновки

Аналіз наявних у сучасній медицині нормативних документів щодо лікування АГ та наукових публікацій дозволяє дійти висновку, що небіволулу сьогодні визнано найбезпечнішим ББ, який не викликає порушень статевої функції під час лікування кардіологічних пацієнтів.

Список літератури знаходиться у редакції.

Ліки України. — № 7 (233).



Н.Н. Сидорова, д. мед. н., Українська військово-медична академія, г. Київ

Валсартан 2019: от «скрытой угрозы» к «новой надежде»

– Не мне судить...
– Но судишь ты!.. Суждение твое открыто.
Мастер Йода, к/ф «Звездные войны»



Н.Н. Сидорова

Медицина кажется совершенно прагматичной и прямолинейной отраслью, в которой не должно, не может быть места «приключенческому жанру». Тем не менее медицина является, пожалуй, одним из самых захватывающих «романов», написанных человеком за многотысячелетнюю его, человечества, историю, и отдельные его главы не менее занимательны, круты на повороты сюжета.

При всей внешней размеренности бытия блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) развитие этой группы препаратов не лишено интриги, а последний год был и вовсе непростым, особенно для валсартана. Причиной тому стал отзыв ряда партий сартанов, загрязненных примесями N-нитрозодиметиламина (NDMA) и N-нитрозодиэтиламина (NDEA), признанных потенциальными канцерогенами, среди которых в первую очередь речь шла о валсартане, выпускаемом компанией Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (Китай). Это сообщение и суматоха, вызванная изъятием препаратов нескольких компаний, а также беспокойство пациентов, которые не могли приобрести ставшие привычными лекарства, привели к некоторой дискредитации и группы сартанов в целом, и валсартана в частности.

Что же происходит на самом деле? Нужно ли избегать назначения сартанов/валсартана? Чего сегодня больше в перспективах использования валсартана, выражаясь терминологией культовых хроник «Звездных войн»: «призрачной угрозы» или «новой надежды»? Давайте разберемся с этими вопросами.

Эпизод первый: пробуждение силы

Многие из нас помнят, как группа БРА приходила в жизнь нашу и наших пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими патологическими состояниями сердечно-сосудистой (СС) системы. Вначале это были в какой-то степени второстепенные позиции – цена препаратов в разы превышала стоимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), да и период встраивания не увеличивал популярность группы БРА. Было принято, что по основным эффектам БРА не отличаются в целом от иАПФ, а рациональной причиной перевода пациента с иАПФ на БРА является фактор развития сухого кашля, характерный для иАПФ. Поэтому при лечении АГ БРА, хоть и относились к категории терапии первой линии, все-таки фактически занимали второстепенные роли. В последнее время позиция сартанов значительно укрепилась и, благодаря накопленной доказательной базе, существенно сниженной цене за счет выхода на рынок генериков, БРА надежно заняли равноценные позиции с иАПФ в лечении СС-заболеваний.

Валсартан был запатентован в 1990 г., а в 1996 г. стал доступен на фармацевтическом рынке [1]. Примерно в это же время была разработана концепция СС-континуума, обосновывающая активное применение блокады

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рисунок) [2].

Концепция СС-континуума открыла путь ингибиторам РААС не только в области лечения АГ, но и сердечной недостаточности (СН), профилактики фибрилляции предсердий (ФП), терапии поражения коронарных артерий [3]. Группа БРА активно разрабатывалась, появлялись новые препараты, росла доказательная база и представленность БРА в руководствах (табл. 1).

По нескольким причинам одним из наиболее востребованных БРА является валсартан. Так, согласно некоторым данным, в 2008, 2009 и 2010 гг. валсартан стал самым часто назначаемым препаратом для лечения АГ в мире. В частности, в США валсартан выписывали 18,9–21,4 млн раз в год за этот период, а в 2016 г. он занял 92-е место общего рейтинга предписанных в этой стране лекарств (8,4 млн выписанных рецептов за год) [4].

Валсартан – довольно универсальный БРА. Фактически только кандесартан и валсартан изучены при СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка сердца и, соответственно, имеют преимущества перед другими БРА в лечении этой категории больных. Однако кандесартан является пролекарством, в то время как валсартан – уже активная, готовая к действию субстанция [11]. При этом валсартан обладает чрезвычайно высокой аффинностью к AT_1 - по сравнению с AT_2 -рецепторами (в 24 тыс. раз) [11].

Общая база по применению валсартана в клинических контролируемых исследованиях исчисляется в пределах 100 тыс. изученных случаев. Несомненно, это позволяет относиться к полученным результатам с доверием (табл. 2). Таким образом, к концу 2000-х валсартан обрел отличный портфель доказательной базы и ассоциировался с многообещающими перспективами.

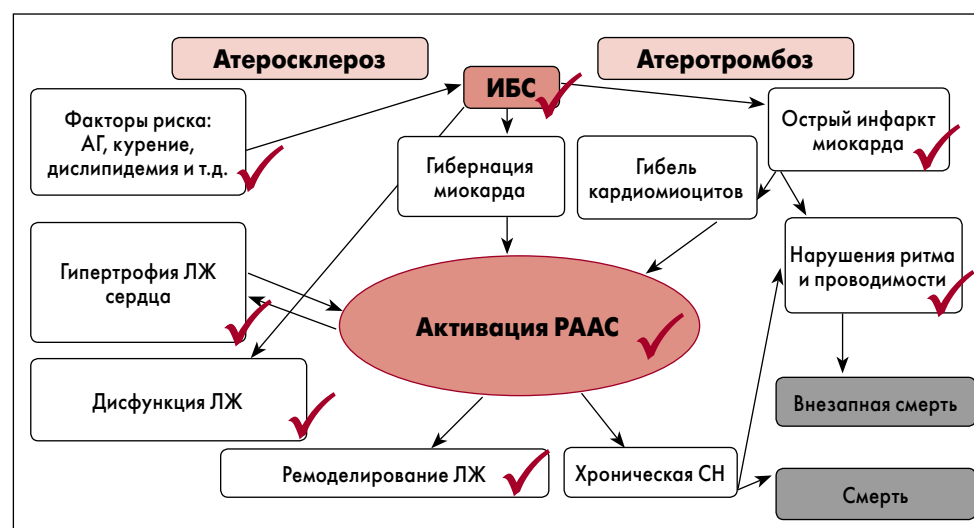


Рисунок. Схема СС-континуума и возможности БРА (отмечены красной галочкой)
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек.

Табл. 1. Представленность БРА в современных руководствах по кардиальной патологии Европейского общества кардиологов

Руководство	Группа БРА
АГ (2018) [5]	Препараты первой линии, способствуют уменьшению диабетического и недиабетического поражения почек; эквивалентны по эффективности иАПФ, но являются группой лекарств с достоверно меньшим показателем прекращения лечения в связи с неблагоприятными событиями по сравнению с другими группами антигипертензивных средств; единственная группа, способная снизить риск развития терминальной стадии хронической болезни почек; уменьшают вероятность развития ФП
СН (2016) [6]	БРА рекомендованы в качестве «других» препаратов для лечения СН как альтернатива иАПФ при их непереносимости. Доказательную базу имеют кандесартан и валсартан. БРА рекомендованы для снижения риска госпитализаций вследствие СН и СС-смертности у пациентов с симптомами при непереносимости иАПФ (пациенты должны также получать ББ или АМР). Применение БРА можно рассматривать для снижения риска госпитализаций вследствие СН и смерти у больных с сохраняющимися, несмотря на лечение ББ, симптомами и непереносимостью АМР
Хронические формы ИБС (2013) [7]	БРА рассматриваются как альтернатива иАПФ, рекомендованы при хронических формах ИБС, особенно в случае наличия АГ, СН и поражений почек
ФП (2016) [8]	Применение иАПФ, БРА и ББ следует рассмотреть для профилактики новых случаев ФП у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ; иАПФ и БРА возможно использовать для профилактики новых случаев ФП у лиц с АГ, особенно при наличии гипертрофии ЛЖ; предварительная терапия иАПФ или БРА может быть рассмотрена у пациентов с персистирующей ФП, подлежащих электрической кардиоверсии и получающих антиаритмические препараты; иАПФ и БРА не рекомендованы для вторичной профилактики пароксизмальной ФП у больных с/без минимальных проявлений лежащих в основе этого нарушения ритма заболеваний сердца
ОКС без подъема сегмента ST (2015) [9]	В случае длительной терапии после ОКС БРА показаны при непереносимости иАПФ
ИМ с подъемом сегмента ST (2017) [10]	иАПФ рекомендованы, начиная с первых 24 ч ИМ с подъемом сегмента ST, пациентам с признаками СН, систолической дисфункции ЛЖ, СД, а также при локализации инфаркта в области передней стенки ЛЖ (IA). БРА, предпочтительно валсартан, является альтернативой иАПФ у пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, особенно у тех, кто не переносит иАПФ (IIB)

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ОКС – острый коронарный синдром, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ББ – β-адреноблокатор, АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Табл. 2. Основные клинические исследования валсартана

Исследование	Количество пациентов	Результат
При АГ		
Bremner et al. (1997) [12]	Однолетнее многоцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах, включен 501 пациент пожилого возраста с эссенциальной АГ: валсартан (n=334) или лизиноприл (n=167)	Валсартан в дозе 80 мг/сут обеспечивал сопоставимый антигипертензивный эффект с лизиноприлом у больных пожилого возраста при меньшей частоте обусловленного лечением кашля
Исследование VALUE (2006) [13, 14]	Проспективное многонациональное мультицентровое двойное слепое исследование при участии 15245 пациентов с АГ и высоким СС-риском: лечение, основанное на валсартане или амлодипине	Частота выявления СН в группе валсартана была достоверно ниже в цензурированной и ИТТ-популяциях (отношение рисков 0,63, p=0,004 и 0,78, p=0,045 соответственно). Более продолжительное лечение при монотерапии увеличивало различия между группами в отношении СН. Отмечена меньшая частота новых случаев СД в группе валсартана в обеих популяциях (отношение шансов: 0,78, p=0,012 и 0,82, p=0,034 соответственно)
Исследование Val-Syst (2003-2004) [15, 16]	24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование при участии 421 пациента пожилого возраста с изолированной систолической АГ (возраст – 60-80 лет)	Применение валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом по 12,5 мг/сут показало сопоставимую эффективность при лучшей переносимости по сравнению с основанным на амлодипине лечением
Benz et al. (1998) [17]	Двойное слепое исследование при участии 871 взрослого амбулаторного пациента с эссенциальной АГ: валсартан + гидрохлоротиазид или монотерапия, или плацебо	Валсартан в дозах 80 и 160 мг действовал аддитивно при назначении гидрохлоротиазида по 12,5 или 25 мг в отношении снижения средних показателей САД и ДАД, измеренных в положении сидя
Исследование Val-MARC (2006) [18]	1668 пациентов с АГ II степени	Применение монотерапии валсартаном в дозе 160-320 мг/сут приводило к снижению среднего показателя САД на 18 и ДАД на 9 мм рт. ст.
При ИБС и ОКС		
Pfeffer et al. (2003) [19]	Сравнение терапии валсартаном (n=4909), валсартаном + каптоприлом (n=4885) или каптоприлом (n=4909) после перенесенного ИМ	Валсартан был столь же эффективен, как и каптоприл у больных после ИМ с высоким СС-риском
Исследование VALIANT (2006) [20]	У пациентов с ИМ изучали эффективность каптоприла (n=559, общее количество представленных исследователями случаев – 798), валсартана (n=587, в целом – 796) и комбинированной терапии (n=554, в целом – 756)	БРА оказались столь же эффективны в снижении частоты развития атеросклеротических событий, как и иАПФ, в том числе в качестве дополнения к другим методам профилактического лечения
Исследование VALVACE (2005) [21]	Изучение 399 (валсартан) и 224 (иАПФ) пациентов спустя 6 месяцев после имплантации стента	При применении валсартана в дозе 80 мг/сут отмечали меньшую частоту рестеноза стента по сравнению с таковой на терапии иАПФ. Рестеноз стента развился у 19,5% пациентов группы валсартана и у 34% – иАПФ (p<0,005). У лиц с СД эти показатели были 24 и 43% соответственно (p<0,01), а при исходном ОКС частота рестеноза стента составила 14 и 43% соответственно (p<0,0001)
Исследование ValPREST (2001) [22]	Изучение 99 (валсартан) и 101 (плацебо) пациента спустя 6 месяцев после имплантации стента	Частота рестеноза стента в группе валсартана составила 19,2% (19 из 99), плацебо – 38,6% (39 из 101), p<0,005; частота повторных вмешательств – 12,1 и 28,7% соответственно (p<0,005)
СД и нефропротекция		
Исследование MARVAL (2002) [23]	Оценка влияния терапии валсартаном или амлодипином на повышенный уровень экскреции альбумина с мочой у 332 пациентов с СД 2-го типа и микроальбуминурией независимо от наличия повышенного уровня АД	При одинаковом уровне достигнутого АД и степени его снижения лечение валсартаном было более эффективным в отношении уменьшения чрезмерной экскреции альбумина с мочой по сравнению с амлодипином в названной группе пациентов, включая подгруппу с исходно нормальным уровнем АД, что свидетельствовало об АД-независимом антипротеинурическом эффекте валсартана
Исследование VALUE [14]	См. выше	
Weycker et al. (2007) [24]	Взрослые пациенты с АГ без СД на терапии валсартаном (n=9999) или амлодипином (n=18 698)	Подтверждены данные исследования VALUE, свидетельствуя о том, что риск развития СД ниже среди получавших валсартан по сравнению с терапией амлодипином; эти результаты распространяются на популяцию больных реальной клинической практики
Исследование DROP (2007) [25]	Многоцентровое исследование (США), 391 пациент с СД 2-го типа, АГ и альбуминурией	Показана роль высоких доз валсартана по сравнению с терапевтическими антигипертензивными дозами для достижения органопротекции (нефропротекции)
Исследование ABCD-2V (2006) [26]	129 больных СД 2-го типа, с АД <140/80-90 мм рт. ст. без очевидной альбуминурии (валсартан/плацебо)	Интенсивный контроль АД с помощью валсартана (<120/80 мм рт. ст.) у нормотензивных пациентов с СД 2-го типа и нормо- или микроальбуминурией способствовал достоверному уменьшению прогрессирования экскреции альбумина с мочой и в некоторых случаях приводил к регрессии экскреции альбумина с мочой
При ФП		
Исследование Val-HeFT (2005) [27]	Субанализ исследования Val-HeFT AF у 287/4395 пациентов (6,53% с исходно синусовым ритмом, из которых 113/2205 (5,12%) получали валсартан и 174/2190 (7,95%) – плацебо	Добавление валсартана к ранее назначенной по поводу СН терапии достоверно снижало частоту развития ФП на 37%
При ХСН		
Cohn, Tognoni (2001) [28]	Исследование 5010 лиц с ФК II, III или IV согласно NYHA, которые были рандомизированы для получения 160 мг/сут валсартана или плацебо	Частота развития комбинированной конечной точки была на 13,2% ниже в группе валсартана по сравнению с плацебо (относительный риск 0,87; 97,5% доверительный интервал 0,77-0,97; p=0,009) в основном за счет меньшего количества госпитализаций в связи с СН (p<0,001). Лечение валсартаном также приводило к улучшению ФК СН, ФВ ЛЖ, признаков и симптомов СН, качества жизни по сравнению с плацебо (p<0,01)
Исследование Val-HeFT (2002) [29, 30]	Международное рандомизированное двойное слепое исследование сравнения валсартана и плацебо, добавленных к уже назначенному лечению СН, из 5010 пациентов 366 (7,3%) исходно не получали иАПФ, оценку проводили для этой подгруппы больных	Летальные случаи от всех причин и комбинированный показатель заболеваемости и смертности пациентов, исходно не получавших иАПФ, были статистически значимо ниже в группе валсартана по сравнению с плацебо (17,3 и 27,1% соответственно, p=0,017; 24,9 и 42,5% соответственно, p<0,001). Терапия валсартаном также способствовала улучшению ФВ ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, уровня нейрогомонов плазмы крови

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, ФК – функциональный класс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Уже известны функционально замещенные производные тетразола, являющиеся антибиотиками, туберкулостатиками, анальгетиками, фунгицидами. Ряд производных тетразола проявляют гипотензивную, противовоспалительную и противоязвенную активности. Некоторые из них изучаются как препараты для лечения диабета и заболеваний нервной системы (церебральная ишемия, шизофрения)». Однако особенности некоторых новаций технологий изготовления препаратов с тетразольным кольцом могли включать растворители, реагенты и прочее сырье, которые стали причиной контаминации NDMA и NDEA. Сегодня эти технологии пересмотрены, а содержание потенциально канцерогенных примесей чрезвычайно внимательно контролируется.

Во-вторых, наибольшая контаминация NDMA и NDEA была характерной для препаратов Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (Китай). Сегодня эта компания фактически исключена из производственных процессов поставщиков сартанов (и валсартана) на отечественный фармацевтический рынок. МЗ Украины жестко контролирует качество сырья, используемого

для БРА, и запрещает к реализации препараты, не прошедшие проверку.

В-третьих, NDMA и NDEA являются именно потенциальными канцерогенами [31]. Приводятся данные о том, что на 100 тыс. пациентов, получающих валсартан производства Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (с наиболее высоким уровнем NDMA и NDEA) ежегодно в течение шести лет в наивысшей дозе, может возникнуть 22 дополнительных случая рака на протяжении жизни 100 тыс. таких больных, вызванного NDMA. Наличие же примеси NDEA может спровоцировать восемь дополнительных случаев на 100 тыс. пациентов, получавших контаминированный препарат в течение четырех лет в максимальной дозе [31]. Не умоляя важности крайне внимательного отношения к рискам для здоровья лекарственных средств и их составляющих, следует все же отметить, что данные оценки были получены в результате экстраполяции из исследований, проведенных на животных. При этом в посвященных проблеме сообщениях отмечено, что такой показатель в целом следует рассматривать как очень низкий в сравнении с риском развития рака в Европейском Союзе [31].

И, разумеется, далеко не все пациенты получают валсартан в максимальной дозе.

Таким образом, если отложить эмоции и рассмотреть возникшую ситуацию прагматично, то «угроза» действительно представляется, скорее, «призрачной». И ЕМА, и FDA довольно регулярно публикуют сообщения об отзыве той или иной партии лекарственных средств в связи с различными нарушениями технологического процесса, контаминацией нежелательными примесями и т.д. Это нормальный рабочий процесс защиты пациента от потенциальных рисков. В данном случае реакция ЕМА и FDA продиктована не реальными негативными результатами, полученными для человека (например, досрочно законченные исследования по причине роста заболеваемости раком или серия сообщений о неблагоприятных событиях по сведениям служб фармаконадзора), а экстраполяцией данных исследований на животных. В сообщениях ЕМА в информации для пациентов значится: «существует очень низкий риск того, что примеси нитрозаминов на уровне, который ранее обнаружили в некоторых сартанах, мог бы вызывать рак у человека». Массовое же беспокойство связано с тем, что Zhejiang Huahai Pharmaceuticals

была поставщиком субстанции сартанов для других компаний, что вызвало отзыв не отдельных партий препарата одной компании, а множество партий препарата ряда компаний – эффект домино. Это привело к замешательству на фармацевтическом рынке: врачи беспокоились по поводу качества назначаемых средств, пациентов тревожило отсутствие привычных лекарств в аптеке. Так, валсартан из фактически лидера группы БРА превратился в «нехороший препарат», избегать его назначения и применения стали многие.

Эпизод третий: новая надежда

Говорят, что «проблема» – это ситуация, окрашенная эмоциями. Как только они отступили, стало понятно, как поступать. Сначала были отозваны все подлежащие сомнению партии препаратов. Далее установлены потенциальные причины появления примесей NDMA и NDEA, а также других нитрозаминов.

В начале февраля 2019 г. ЕМА выступило с заявлением к производителям с требованием в течение переходного периода (2 года) полностью изменить производственный процесс таким образом, чтобы

он исключал появление потенциально опасных примесей. Были разработаны граничные показатели нитрозаминов для различных сартанов, содержащих тетра-зольное кольцо, на переходный период (табл. 3) [31]. По его окончании приме-си NDEA или NDMA в сартанах факти-чески должны отсутствовать (<0,03 части на 1 млн) [31].

Луч «новой надежды» для содержащих тетразольное кольцо БРА забрезжил со стороны США. Несмотря на некото-рую неловкость момента, весной 2019 г. FDA довольно неожиданно одобряет для продажи на территории США новый генерик валсартана. Уполномоченный представитель FDA, доктор S. Gottlieb так объяснил необходимость данного шага [33]: «Нам известно, что продол-жающиеся отзывы для предотвращения доступа к пациентам многих извест-ных валсартанов, содержащих недопу-стимое количество примесей, привело к недостатку этих важных препаратов. Поэтому, с пониманием последствий для здравоохранения такого дефицита, мы считаем приоритетным рассмотре-ние заявок для генерических продуктов, содержащих валсартан. Столкнувшись с ситуацией дефицита данных препара-тов, FDA применило ряд стратегий, на-правленных на устранение неудобств для пациентов, связанных с такой недоста-чей. В качестве одной из составляющих проделанной работы мы ищем возмож-ности для приоритетного рассмотрения заявок генерических форм недостающих препаратов или аналогичных продуктов. Мы надеемся, что сегодняшнее одобрение представленного нового генерика помо-жет уменьшить дефицит валсартана, од-нако по-прежнему обязуемся осущест-влять меры по недопущению указанных примесей в производственном процессе существующих и будущих препаратов. Мы будем продолжать работу с произво-дителями, направленную на то, чтобы больше препаратов, таких как валсартан, принадлежащий к группе БРА и не содер-жащий примесей нитрозаминов, могли быть одобрены для решения проблемы этого сохраняющегося дефицита».

В этом заявлении примечательны два момента — приоритетный характер рассмотрения заявок для произво-дителей, готовых представить качественный и безопасный валсартан, и собственно тот факт, что первым после ситуации

Табл. 3. Временные показатели допустимых концентраций NDMA и NDEA в сартанах на переходный период [31]				
Активная субстанция (максимальная суточная доза)	NDMA		NDEA	
	макс. поступление в сут (нг)	граничное значение (частей на 1 млн)	макс. поступление в сут (нг)	граничное значение (частей на 1 млн)
Кандесартан (32 мг)	96,0	3,000	26,5	0,820
Ирбесартан (300 мг)	96,0	0,320	26,5	0,088
Лозартан (150 мг)	96,0	0,640	26,5	0,177
Олмесартан (40 мг)	96,0	2,400	26,5	0,663
Валсартан (320 мг)	96,0	0,300	26,5	0,082

с примесями нитрозаминов FDA был одобрен именно валсартан, а не другой представитель класса, содержащий те-тразольное кольцо.

В Украине рынок также восстанавлива-ется после пережитых тревог — количество

запрещенных к реализации сартанов, в том числе и валсартана, стремительно сокращается [34]. Компании перестраи-ваются, выбирая проверенных поставщи-ков безопасного сырья, и уже через два года, когда производственный процесс

полностью перейдет на новые рельсы, все тревоги, связанные с гипотетической безопасностью сартанов, останутся по-зади. Сартаны снова будут востребова-ными и популярными.

Но другой вопрос, как и положено хорошему блокбастеру, оставляет ме-сто для фантазии, сомнений и сикве-лов — а что же с другими препаратами (не сартанами), содержащими тетра-зольное кольцо? Проверено ли их про-изводство на потенциально опасные примеси? Конечно, большинство таких средств не предназначены для постоян-ного/пожизненного применения, но все-таки...

Продолжение следует?..

Список литературы находится в редакции.
UA-DIOC-PUB-082019-009



ДІОКОР

валсартан 80 мг + гідрохлортiazид 12,5 мг
валсартан 160 мг + гідрохлортiazид 12,5 мг

ШВЕЙЦАРСЬКА ГАРАНТІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДТВЕРДЖЕНА ДОСВІДОМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 (DIOCOR 80) (DIOCOR 160) РС. А/А/8318/01/02, А/А/8318/01/01. Діюча речовина: валсартан, гідрохлортiazид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортiazиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортiazиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретик. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор — антигіпертензивний препарат, до складу якого входить антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан — активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркуючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неєфективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфамідів. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м2), анорія. Ревматизм гіпокаліємія, гіпокаліємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одноразове застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з апісиреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Побічні реакції. Тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліт, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертіго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгії, судови м'язів, розтягнення м'язів, біль у ший, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпокаліємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокрити (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.

1. Внутрішня інформація компанії Асіно-Україна. 2. PharmExplor, Ukraine Q3 2008 — Q2 2019. 3. Raparceja.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua

ДІФОРС

Валсартан 80 мг + амлодипін 5 мг
Валсартан 160+амлодипін 5 мг
Валсартан 160 + амлодипін 10 мг

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80) (DIFORS 160) (DIFORS XL). Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфос містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан — до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШФ) < 30 мл/хв/1,73 м2). Протипоказання пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одноразове застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АР), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з апісиреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Також гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряк, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомированість, порушення обличчя, прилипли, астенія, гіперемія, гіпокаліємія, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, прихильність щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

1. Tenkwalder P., Schaetzel R., Borbas E. et al. Combination of amlodipine 10 mg and Valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor CCB combination // Blood Press. 2008. № 2. P. 13-21.
2. A.A. Sova Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике Медицинские новости. — 2009. — №6. — С. 11-15. Dzaio V. Arch Intern Med 153 (1993). 3. Biollaz J., et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(6):966-972.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua

UA-DIOC-IMI-082019-010

UA-DIFO-IMI-082019-005

Справка «ЗУ»

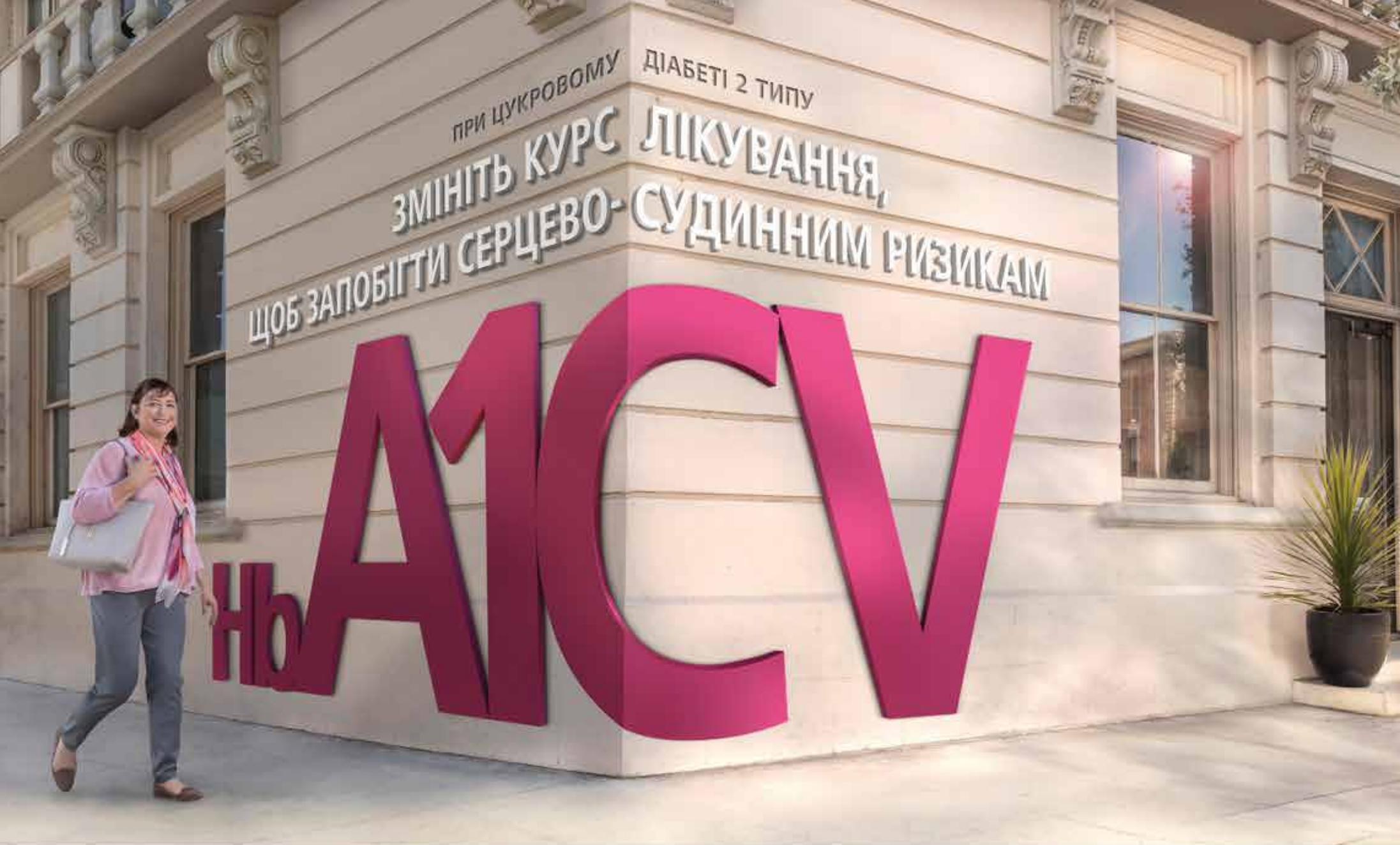
ACINO обеспечивает пациентов качественными лекарственными средствами более чем в 80 странах мира, способствуя развитию доступной медицины. ACINO взяла на себя обязательства отвечать всем требованиям действующего законодательства и нормативно-правовой базы, положениям внутренних политик и установок компании, созданным для обеспечения качества, эффективности и безопасности продукции.

Сообщаем, что производственный завод ACINO — «Фарма Старт» (г. Киев) продолжает производство и реализацию лекарственных средств ДИОКОР 80, ДИОКОР 160, ДИОКОР СОЛО 80, ДИОКОР СОЛО 160, ДИФОРС 80, ДИФОРС 160 и ДИФОРС XL исключительно с использованием субстанций, которые разрешены к применению в мире, а также зарегистрированы и разрешены к использованию в Украине в соответствии с требованиями действующего законодательства.

Так, компания подтверждает, что валсартансодержащие лекарственные средства ACINO в Украине разрешено назначать и отпускать в аптечных сетях.

Здоров'я України

21



Віктоза® – єдиний* арГПП-1, який запобігає розвитку серцево-судинних катастроф^{§ 1, 2}



Скорочена Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)*

Регістрація посвідчення UA/12314/01/01, МНЗ МОЗ України № 342 від 29.03.2017.

Склад: діюча речовина: Лираглутид; 1 мл розчину містить 0,5 мг ліраглутиду – аналіг людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробного за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Escherichia coli* system. Одна потенційно затоплена шприц-функа містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл допоміжних речовин: натрію гидрофосфат дигідрат, пропілгліцерин, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналіг глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), код АТХ A10B02. **Посадовка.** Препарат Віктоза® застосовується для лікування недостатності контролюваного цукрового діабету 2 типу у дорослих як допоміжний до дієти та фізичних вправ: у монотерапії, коли застосування інсуліну вважається недостатнім через непереносимість або протипоказання; у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза – 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через ти тижнів дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози до 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відомості про лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через ти тижнів лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Додаткова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваних терапій сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовиною або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктоза® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб уникнути ризику розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктоза® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводиться 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Важливо!** Підприємство здало дозвіл на виробництво лікаря Віктоза® в Україні. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень були розвідані органи травлення, серед яких дуже часто зустрічаються нудота і діарея, часто – блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх виразність поступово зменшується. Також часто відзначається головний біль і нудота. Крім того, часто виникає гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною – дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зафіксованих протягом дослідження клінічних досліджень LEADER® (додатково вивчаються дослідження), а також на основі спостережень, зроблених після введення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій визначено відносно частоти поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оскільки частота виникнення побічних ефектів проводилася за такою шкалою: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку збільшення їх серйозності. **Порушення метаболізму і життєвості:** часто – гіпоглікемія, анемія, зниження апетиту; нечасто – анорексія. **Розлади нервової системи:** часто – головний біль, запаморочення. **Розлади травної системи:** дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, адинамія живота, гастроінтестинальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко – кишкова непереносимість; дуже рідко – панкреатит, а також м'який некротичний панкреатит. **Розлади серцево-судинної системи:** часто – підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). **Розлади імунної системи:** рідко – анафілактичні реакції, інфекції та м'які: часто – назофарингіт, бронхіт. **Загальні розлади та стан місця введення:** часто – втоми, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто – набуття ваги. **Розлади функції нирок та сечовидільної системи:** нечасто – гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. **Розлади в бочі шкіри та підшкірних тканин:** часто – висипання; нечасто – крапивниця, свербіж. **Розлади в бочі очей та живих тканин:** нечасто – жовтяниця/жовті зорові, збільшення. **Лабораторні дослідження:** часто – підвищений рівень аланіну, підвищений рівень албуміну.

*Дані клінічних досліджень фази 3а та 3б, в яких вони вивчалися.

Гармій придатності, 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C) падає від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморозувати. Для зберігання до світозберігати шприц-функу із закритим колпачком. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** A/S Novo Nordisk, Данія / Novo Nordisk A/S, Делфт.

Дата останнього перегляду: 30.03.2019

§ Інформація подана скорочено. Будь-яка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®) 2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.

* У зв'язку з цукровим діабетом 2 типу з високим серцево-судинним ризиком – вік ≥ 50 років у одній з двох серцево-судинних захворювань або вік ≥ 50 років і фактори ризику серцево-судинних захворювань

* Комірціно доступний в Україні

** Novo Nordisk

*** Віктоза® – ліраглутид – аналіг людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 309 44 00, факс: (044) 309 44 01



Цукровий діабет 2-го типу та серцева недостатність: наукове судження від Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним із факторів ризику розвитку серцевої недостатності (СН), що також погіршує прогноз перебігу та смертності у хворих із вже встановленим діагнозом СН. Світові тенденції зростання поширеності ЦД і СН вказують на необхідність пошуку нових ефективних терапевтичних стратегій. Останні клінічні випробування продемонстрували спільні патофізіологічні ланки між ЦД і СН, синергічний ефект менеджменту обох станів і можливість схем лікування ЦД корегувати ризики та прогнози СН. Цьогоріч S.M. Dunlay et al., представляючи Американську асоціацію серця (АНА) у співпраці з Американським товариством серцевої недостатності (HFSA), опублікували наукове судження щодо епідеміології, патофізіології, медикаментозного контролю ЦД та його впливу на розвиток і перебіг СН. У документі, зокрема, розглянуто підходи до фармакологічної терапії та модифікації способу життя у пацієнтів із ЦД і СН. Науковці акцентують увагу на доцільності мультидисциплінарного менеджменту та визначають пріоритети майбутніх досліджень. Пропонуємо короткий огляд даної роботи.

Епідеміологія ЦД і СН

За останнє десятиліття поширеність ЦД у світі зросла на 30%. За даними дослідження глобального тягаря хвороби (2015), у період із 2005 по 2015 рр. кількість хворих на ЦД збільшилася із 333 до 435 млн. Центри контролю та профілактики захворювань повідомили (2017), що станом на 2015 р. у 9,4% населення США діагностовано ЦД. На СН у світі хворіє щонайменше 26 млн людей, і поширеність захворювання має тенденцію до збільшення (Savarese et al., 2016). У США цей показник складає 6,5 млн дорослих (From et al., 2006). Разом із цим СН і ЦД часто зустрічаються одночасно, і кожний стан взаємозалежно підвищує ризики для іншого.

У когортах хворих на СН, як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду (ФВ), поширеність ЦД коливається від 10 до 47% (Greenberg et al., 2007). У хворих на ЦД розповсюдженість СН становить від 9 до 22%, що у чотири рази вище, ніж у загальній популяції (Nichols et al., 2004); у пацієнтів із ЦД ≥ 60 років цей показник має тенденцію до зростання (Boonman-de Winter et al., 2012).

ЦД як фактор ризику розвитку СН

Обсерваційні дослідження послідовно демонстрували, що ризик виникнення СН збільшується у 2-4 рази в осіб із ЦД порівняно з такими без хвороби. У Фремінгемському дослідженні серця ЦД був пов'язаний із майже вдвічі більшою ймовірністю виникнення СН у чоловіків та у чотири рази – в жінок, навіть після коригування інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Крім того, вірогідність появи СН, асоційована із ЦД, може зростати у молодих людей (Kannel et al., 1979). У дослідженні Heart and Soul у пацієнтів зі встановленою ішемічною хворобою серця (ІХС) ЦД також був пов'язаний із вищим скорегованим ризиком виникнення СН (коефіцієнт небезпеки [КН] 3,34; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,65-6,76). Також ЦД є важливим предиктором розвитку симптоматичної СН у пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Shindler et al., 1996). До того ж поганий контроль глікемії призводить до збільшення ризику СН: при кожному підвищенні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% він зростає від 8 до 36% (van Melle et al., 2010; Iribarren et al., 2001; Pazin-Filho et al., 2008; Stratton et al., 2000).

Поширеність СН серед пацієнтів із ЦД збільшується з віком, за наявності ІХС, захворювань периферичних артерій, нефропатії, ретинопатії, більшої тривалості ЦД, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ) та підвищеного рівня натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (Nichols et al., 2004; Bertoni et al., 2004; Scirica et al., 2014). У менших дослідженнях додатково пов'язували резистентність до інсуліну з виникненням СН, систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ (Arnlov et al., 2001, 2004).

СН як фактор ризику розвитку ЦД

Порушення обміну речовин властиве для патофізіології СН; інсулінорезистентність у таких пацієнтів відзначають у 60% випадків (Paolillo et al., 2015). Серед хворих, які були залучені до досліджень CHARM та EMPHASIS-HF, частота ЦД становила 28 та 21 на 1 тис. осіб відповідно, що значно вище, ніж у дорослих аналогічного віку в загальній популяції (9,4-10,9 на 1 тис. осіб для дорослих віком ≥ 45 років) (Preiss et al., 2009, 2012). Фактори ризику виникнення ЦД серед осіб із СН включають підвищений індекс маси тіла та окружність талії, куріння, зростання рівня HbA_{1c} , систолічного артеріального тиску (АТ), більшу тривалість СН, діуретичної терапії та вищий функціональний клас (ФК) СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (Toft-Pedersen et al., 2007; Tenenbaum et al., 2003).

Спільні патофізіологічні ланки між СН та ЦД

ЦД може сприяти розвитку структурних захворювань серця та СН через системні, міокардіальні та клітинні механізми (Marwick et al., 2018). Так, гіперглікемія та гіперінсулінемія прискорюють розвиток атеросклерозу через проліферацію та запалення клітин гладкої мускулатури судин (рис. 1). ЦД також асоційований із більш атерогенною дисліпідемією та ендотеліальною дисфункцією. На додачу, ЦД може спровокувати захворювання міокарда за відсутності первинної ІХС.

Термін «діабетична кардіоміопатія» вперше був введений 1972 р. Rubler et al., які виявили посмертні докази кардіомегалії за відсутності ІХС у чотирьох осіб із ЦД. Діабетична кардіоміопатія визначається як наявність систолічної або діастолічної дисфункції у пацієнта із ЦД без інших очевидних причин кардіоміопатії, таких як ІХС, АГ або клапанне захворювання серця. Візуальні методи дослідження показують, що гіпертрофія ЛШ, викликана резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, є важливою характеристикою «діабетичного серця» (Levett et al., 2016). Гіпертрофія ЛШ викликає діастолічну дисфункцію, що є раннім функціональним проявом діабетичної кардіоміопатії та виявляється у 40-75% хворих на ЦД (Fang et al., 2003).

Гіперглікемія призводить до утворення кінцевих продуктів глікації,

які своєю чергою викликають поперечні зв'язки в молекулах колагену, що спричиняє посилення фіброзу та порушення скоротливості міокарда (Basta et al., 2004). Окрім того, гіперглікемія сприяє активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що призводить до гіперпродукції ангіотензину II та альдостерону, який індукує гіпертрофію та фіброз міокарда і посилює діастолічну дисфункцію (Waddingham et al., 2015).

Вплив ЦД на прогноз СН

Пацієнти із СН та ЦД мають значно гірші клінічні прогнози порівняно з особами із СН без ЦД. У популяційних дослідженнях супутній ЦД підвищував ризик смерті як у госпіталізованих, так і в амбулаторних хворих на СН (From et al., 2006; Dauriz et al., 2017; Johansson et al., 2016; Targher et al., 2017).

У багатьох глобальних проектах, як, наприклад, метааналіз MAGGIC, часто виділяють ЦД як незалежний фактор ризику смерті (Roscock et al., 2013). До того ж в осіб із СН на тлі ЦД ризик госпіталізації на 50% вищий, ніж у таких без ЦД (Dunlay et al., 2009; Chaudhry et al., 2013; Lawson et al., 2018). Нарешті, пацієнти із ЦД та СН мають значно гіршу якість життя, ніж лише із СН (Fotos et al., 2013).

У випробуванні CHARM ЦД асоціювався з вищим ризиком смерті від ССЗ, загальної летальності або госпіталізації з приводу СН (MacDonald et al., 2008). У дослідженні I-PRESERVE (середній термін спостереження – 4,1 року) смерть від ССЗ або госпіталізація з приводу СН відбулася у 34% пацієнтів із ЦД + СН зі збереженою ФВ порівняно з 22% хворих на СН зі збереженою ФВ, але без ЦД. Загальна смертність становила 28 та 19% відповідно (Kristensen et al., 2017).

Лікування ЦД на тлі СН

Цільові глікемічні рівні для пацієнтів із ЦД та СН

Інтенсивне лікування для досягнення низьких рівнів HbA_{1c} при ЦД 2-го типу знижує довгостроковий ризик виникнення мікросудинних подій (ретинопатії, нефропатії та периферичної нейропатії) (Zoungas et al., 2014; Ismail-Beigi et al., 2010; Duckworth et al., 2009; Holman et al., 2008). Незважаючи на те, що інтенсивний контроль глікемії не зменшує вірогідності загальної, серцево-судинної смертності або інсульту, він може скоротити ризик нефатального інфаркту міокарда (ІМ) (Rodríguez-Gutiérrez et al., 2016). І хоча гіперглікемія з/без ЦД асоційована з підвищеним ризиком розвитку СН, наявні дані свідчать про те, що інтенсивний контроль глікемії у пацієнтів зі встановленим ЦД не знижує ймовірності виникнення СН (van Melle et al., 2009; Pazin-Filho et al., 2008; Castagno et al., 2011).

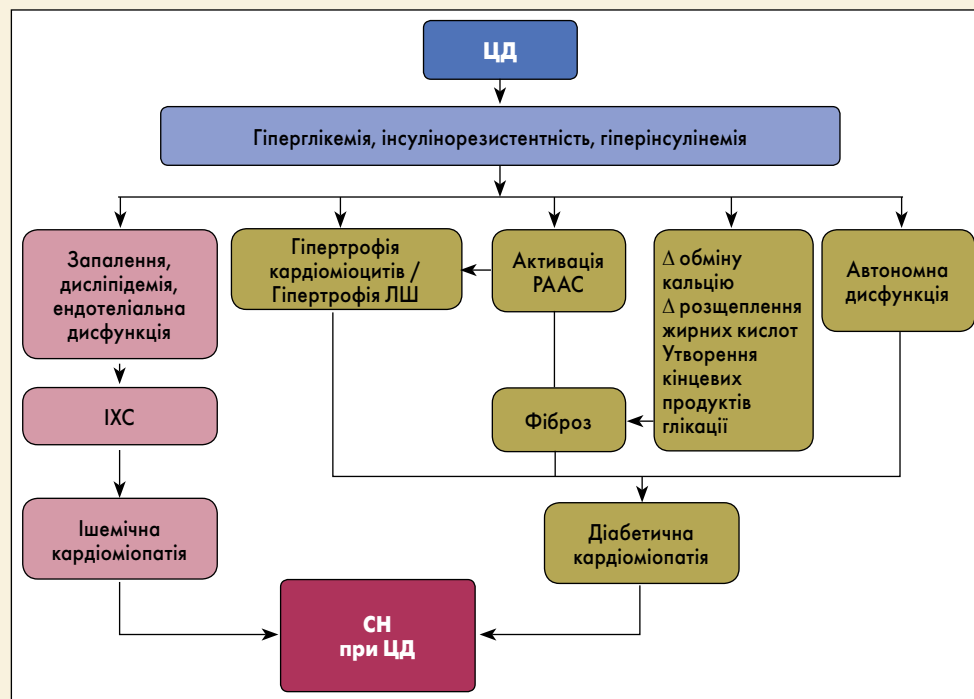


Рис. 1. Патофізіологія СН при ЦД: гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія провокують каскад згубних наслідків, що призводять до розвитку СН при ЦД
Примітка: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

У великих клінічних випробуваннях, зокрема UKPDS, ADVANCE, ACCORD та VADT, не виявлено різниці у показниках досягнення вторинної кінцевої точки, за яку визначено розвиток СН, між інтенсивними (цільовий рівень HbA_{1c} 6,4-7,0%) та стандартними (цільовий рівень HbA_{1c} 7,3-8,4%) терапевтичними стратегіями (Patel et al., 2008; Duckworth, 2009).

За дорученням Управління з контролю якості харчових продуктів та медикamentів США (FDA), сучасні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) були більшою мірою зосереджені на серцево-судинній безпеці глюкозознижувальних препаратів, а не потенційних перевагах досягнення цільових рівнів HbA_{1c} або інтенсивніших методах терапії. Вчені фокусувалися на звичайній 3-бальній кінцевій точці негативних серцево-судинних подій (смерть від ССЗ, ІМ або інсульт), але іноді включали СН як вторинну кінцеву точку. Незважаючи на те що учасники випробувань досягли зниження концентрації HbA_{1c} на 0,3-0,6% порівняно із контрольними групами, будь-які переваги щодо ССЗ або СН не співвідносилися зі ступенем зменшення даного показника, а тому значною мірою не залежали від контролю глікемії (Zinman et al., 2015; Marso et al., 2016, 2017; Pfeiffer et al., 2015; Neal et al., 2017; Green et al., 2015; Holman et al., 2017; Scirica et al., 2013; White et al., 2013).

Обсерваційні дослідження свідчать про те, що помірний контроль глікемії може бути оптимальним для пацієнтів із ЦД та СН, хоча отримані результати демонстрували прогресивне збільшення ризику розвитку СН або госпіталізації з приводу СН із підвищенням рівня HbA_{1c} . Це було найбільш очевидним, коли HbA_{1c} перевищував 8-10%. Водночас деякі науковці виявляли вищий показник появи СН, коли вміст HbA_{1c} став <6% (Skrtec et al., 2012; Blecker et al., 2016; Kishimoto et al., 2014; Zhao et al., 2014; Parry et al., 2015; Lind et al., 2012). Зв'язок між рівнем HbA_{1c} та смертністю серед осіб із СН має U-подібну форму, з найнижчою смертністю у пацієнтів із HbA_{1c} 7-8% (Elder et al., 2016; Selvin et al., 2015; Aguilar et al., 2009; Eshaghian et al., 2006).

Поточні керівні принципи щодо менеджменту хворих на ЦД дещо відрізняються залежно від рекомендованих точних цільових глікемічних рівнів або діапазонів. Проте більшість настанов співпадають щодо порогів $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ для дорослих пацієнтів із ЦД за відсутності тяжких супутніх захворювань або ускладнень ЦД та значної гіпоглікемії. Особам літнього віку, хворим зі встановленими мікросудинними або макросудинними порушеннями чи складними коморбідними станами доцільно орієнтуватися на вищі рівні HbA_{1c} — від 8 до 8,5%.

За даними Американської діабетичної асоціації (ADA, 2018), Американської асоціації клінічних ендокринологів (AACE), Американської колегії ендокринологів (ACE) й Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги (NICE, 2015), пацієнтам з очікувано короткою тривалістю життя, розвиненими мікро- чи макроваскулярними ускладненнями або будь-якою термінальною стадією супутньої патології рекомендоване лікування, мета якого полягає у мінімізації симптоматичної гіперглікемії чи гіпоглікемії, що відповідає рівню HbA_{1c} 8-9% (рис. 2).

Вибір глюкозознижувальної терапії у пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку або підтвердженою СН

Метформін. На даний час метформін рекомендований як краща початкова фармакотерапія пацієнтам із ЦД 2-го типу за відсутності протипоказань (ADA, 2017). Метформін ефективний, безпечний і, як правило, добре переноситься. Хоча даний препарат раніше був протипоказаний при СН через стурбованість щодо рідкісного ризику розвитку лактоацидозу, численні спостереження свідчать про його користь (Aguilar et al., 2011; Andersson et al., 2010; Eurich et al., 2005; Romero et al., 2011; Shah et al., 2010). Так, у метааналізі дев'яти когортних випробувань, де взяли участь майже 34 тис. пацієнтів, метформін був пов'язаний зі зниженням смертності та незначним зменшенням кількості госпіталізацій з усіх причин в осіб із СН порівняно із групами контролю (Eurich et al., 2013).

У великому обсерваційному дослідженні терапія метформіном асоціювалася з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН, ніж препарати сульфонілсечовини (Roumie et al., 2017). Чи відображає це потенційні переваги метформіну, чи несприятливий ефект препаратів сульфонілсечовини, наразі невідомо. Невеликі рандомізовані клінічні випробування, присвячені вивченню прогнозів щодо ССЗ, також продемонстрували зниження асоційованих із метформіном скорочень макросудинних подій, зокрема ІМ та смертності від усіх причин (Khurana et al., 2010; UKPDS Group, 1998). З огляду на отримані висновки, FDA вилучив СН із переліку протипоказань до вживання метформіну в 2006 р.

Таким чином, метформін доцільно призначати хворим на ЦД із високим ризиком розвитку чи встановленою СН. Але варто припинити застосування препарату в разі виникнення гострих станів, пов'язаних із лактоацидозом, як-то кардіогенний шок.

Похідні сульфонілсечовини. Існують обмежені дані щодо зв'язку між застосуванням препаратів сульфонілсечовини та появою СН в осіб із ЦД. У дослідженні UKPDS інтенсивний контроль глікемії похідними сульфонілсечовини або інсуліном у пацієнтів із нещодавно діагностованою СН не був асоційований із підвищенням частоти розвитку даного захворювання порівняно зі звичайною дієтологічною

терапією. Результати випробування BARI-2D (2009) показали, що у хворих на ЦД та ІХС лікування препаратами сульфонілсечовини, інсуліном або обома було пов'язане з аналогічним ризиком виникнення СН, як і за значення метформіну, тіазолідиндіону (ТЗД) або обох. У дослідженні ADVANCE не спостерігалось різниці у частоті госпіталізацій із приводу СН серед пацієнтів, рандомізованих у групи контролю глікемії без препаратів сульфонілсечовини та із застосуванням лікарського засобу даної групи гліклазиду (плюс інші) (Patel et al., 2008). На відміну від цих РКД, у декількох обсерваційних дослідженнях було припущено, що терапія сульфонілсечовиною може бути пов'язана з підвищенням ризику СН порівняно із прийманням метформіну або препаратів новіших поколінь, хоча не скрізь надано стійкі результати (Roumie et al., 2017; McAlister et al., 2008; Tzoulaki et al., 2009; Ou et al., 2015; Fadini et al., 2015; Kim et al., 2017). Незважаючи на поширене застосування похідних сульфонілсечовини у пацієнтів із СН, не існує РКД, де б вивчали їхній вплив на клінічні прогнози.

В обсерваційному дослідженні Masoudi et al. (2005) велося спостереження за хворими на ЦД, виписаними зі стаціонара, де вони проходили лікування із приводу СН. За отриманими даними зв'язку між використанням похідних сульфонілсечовини та рівнем смертності не виявлено. В інших обсерваційних проектах із залученням пацієнтів із ЦД та СН терапія препаратами сульфонілсечовини асоціювалася з більшим ризиком смерті порівняно з метформіном (Andersson et al., 2015; Eurich et al., 2005; Evans et al., 2010).

Наразі триває масштабне дослідження CAROLINA, результати якого дозволять отримати найкращі докази щодо безпеки застосування похідних сульфонілсечовини у хворих на ССЗ, зокрема впливу даних препаратів на госпіталізацію із приводу СН.

Інсулін. Багато пацієнтів із ЦД потребують призначення інсуліну як монотерапії або в поєднанні з іншими гіпоглікемічними засобами для досягнення адекватного глікемічного контролю. ORIGIN (2012) — єдине РКД, в якому безпосередньо оцінювали безпеку інсуліну щодо ССЗ. У дослідженні взяли участь 12 537 осіб із предіабетом чи ЦД, що були рандомізовані у групи за терапевтичними

стратегіями: застосування інсуліну гларгіну та стандартного лікування. За результатами роботи не виявлено різниці щодо виникнення будь-яких серцево-судинних подій, зокрема госпіталізацій із приводу СН. Інші випробування, присвячені стратегіям лікування ЦД, що включали інсулін, як-то UKPDS (1998) та BARI-2D (2009), не продемонстрували підвищення частоти розвитку СН у хворих на інсулінотерапії.

На противагу, в обсерваційних дослідженнях було показано зростання поширеності СН. За даними більшості проектів та аналізів підгруп у клінічних випробуваннях, застосування інсуліну пов'язане з вищим ризиком смерті у пацієнтів із ЦД та СН (Lawson et al., 2018; Kristensen et al., 2017; Cooper et al., 2017; Murcia et al., 2004; Pocock et al., 2006).

Отже, призначення інсуліну іноді доцільне та виправдане для досягнення адекватного контролю глікемії в осіб із ЦД та СН. Проте інсулінотерапія асоційована з підвищенням ваги та ризику гіпоглікемії, тому її слід призначати з обережністю та за ретельного моніторингу.

Тіазолідиндіони. РКД продемонстрували, що терапія ТЗД пов'язана з підвищенням частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів без СН на початку лікування ЦД. У проспективному дослідженні впливу піоглітазону на розвиток макросудинних подій взяли участь 5238 осіб (Dormandy et al., 2005). Препарат асоціювався зі зниженням ризику смерті від ССЗ, ІМ або інсульту, але збільшував ймовірність розвитку СН порівняно із плацебо.

У випробуванні RECORD оцінювали ефект терапії розиглітазоном на контроль глікемії та прогноз ССЗ. У 4447 пацієнтів із ЦД та без СН ризик госпіталізації або смерті від СН підвищився приблизно удвічі на розиглітазоні порівняно із препаратами сульфонілсечовини та метформіном (Home et al., 2009; Komajda et al., 2010). Метааналізи РКД підтвердили зростання вірогідності появи СН на тлі лікування розиглітазоном або піоглітазоном в осіб із ЦД (Hernandez et al., 2011; Lincoff et al., 2007; Lago et al., 2007). Слід зазначити, що при підвищенні ризиків розвитку ССЗ за призначення ТЗД зниження ФВ не спостерігалось (Dargie et al., 2007; Giles et al., 2008). Даний факт свідчить про те, що переважачим механізмом розвитку СН у даному разі може бути посилення реабсорбції натрію в нирках (Masoudi et al., 2006).

Таким чином, ТЗД не рекомендовано застосовувати у пацієнтів зі встановленою СН. Використання даних препаратів може підвищувати ризик виникнення СН у хворих на ЦД (Bozkurt et al., 2016; Kaul et al., 2010).

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Ці лікарські засоби стимулюють глюкозозалежне вивільнення інсуліну з низьким ризиком гіпоглікемії. Важливим вторинним ефектом є зниження апетиту, що сприяє зменшенню маси тіла та нормалізації рівня ліпідів. Альбіглутид, дулаглутид, екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид та семаглутид — представники групи агоністів рецепторів ГПП-1, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу. Препарати вводяться підшкірно і можуть призначатися як монотерапія або у складі терапевтичних схем, зокрема з інсуліном.



Рис. 2. Цільові рівні HbA_{1c} в осіб із ЦД та СН: показники мають бути індивідуалізовані у пацієнтів із СН та ЦД з огляду на клінічний/функціональний стан хворого (тривалість життя, супутні стани, наявність ускладнень ЦД), анамнезу гіпоглікемії, здатності до самоконтролю, медикаментозного навантаження

Примітка: ЛПДК – лівошлункочковий пристрій допоміжного кровообігу.

У дослідженні LEADER, присвяченому вивченню ефекту ліраглутиду на прояви ССЗ у хворих на ЦД, препарат знижував ризик серцево-судинної смерті, ІМ та інсульту на 13%, а також загальної летальності в осіб із високою ймовірністю розвитку або встановленим ССЗ. РКД SUSTAIN-6 продемонструвало зниження показників смерті від ССЗ, ІМ, інсульту на тлі приймання семаглутиду порівняно із плацебо (Marso et al., 2016).

Незважаючи на те що у дослідженнях не виявлено впливу агоністів рецепторів ГПП-1 на ризик госпіталізації з приводу СН, результати, отримані на тваринах та у людей дозволили припустити, що дана група препаратів може бути корисною для пацієнтів зі встановленою СН. Так, у собак із дилатаційною кардіоміопатією на тлі інфузії рекомбінантного ГПП-1 покращувалися скоротливість ЛШ та серцевий викид, знижувався тиск наповнення ЛШ та системний судинний опір (Nikolaidis et al., 2004). У мишей із діабетичною кардіоміопатією введення селективного агоніста ГПП-1 зменшувало гіпертрофію ЛШ, послаблювало окислювальний стрес та покращувало виживання (Monji et al., 2012).

Nikolaidis et al. (2004) вводили інфузію агоністів рецепторів ГПП1 10 пацієнтам з ІМ та дисфункцію ЛШ. Було відзначено достовірне поліпшення функції ЛШ. Sokos et al. (2006) застосовували препарати вказаної групи протягом п'яти тижнів у 12 хворих на СН із ФК ІІІІ за NYHA. На тлі лікування агоністами ГПП1 підвищувалися ФВ, фізична активність та поліпшувалася якість життя пацієнтів.

Доклінічні та клінічні дані також дозволяють припустити, що агоністи рецепторів ГПП-1 можуть покращити функцію нирок за рахунок посилення натрійурезу та зменшення альбумінурії, а також знизити системне запалення та агрегацію тромбоцитів.

Також варто наголосити, що агоністи рецепторів GLP-1 можуть знизити ризик основних несприятливих серцево-судинних подій та смертності у загальній популяції хворих на ЦД.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). ДПП-4 – фермент, що бере участь у швидкій деградації ГПП-1; таким чином, ефекти інкретинової системи можуть бути посилені інгібуванням ДПП-4 (Deacon et al., 1995). Алогліптин, лінагліптин, саксагліптин та ситагліптин – препарати групи інгібіторів ДПП-4, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу як друга лінія після метформіну (Inzucchi et al., 2013).

На сьогодні немає доказів того, що інгібітори ДПП-4 чинять позитивні ефекти на серцево-судинну систему. У пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку ССЗ деякі інгібітори ДПП-4 можуть збільшити ймовірність госпіталізації з приводу СН. Вплив препаратів даної групи в осіб зі встановленою СН недостатньо вивчений. З огляду на ці дані співвідношення ризик/користь для більшості інгібіторів ДПП-4 не виправдовує їхнє застосування у пацієнтів зі встановленою СН або тих, що мають високу вірогідність її появи (Zheng et al., 2018; McMurray et al., 2018; Filion et al., 2016).

Інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу (SGLT-2). Ці препарати знижують рівень глюкози через інсулінонезалежний спосіб дії, а саме посилене виділення глюкози із сечею (Inzucchi et al., 2015).

Крім екскреції глюкози, інгібітори SGLT-2 підвищують фракційну екскрецію натрію та мають помірну сечогінну, натрійуретичну дію. Канагліфлозин, дапагліфлозин та емплагліфлозин – інгібітори SGLT-2, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу.

У процесі дослідження EMPA-REG OUTCOME пацієнтів із ЦД та ССЗ розділили на групи приймання емплагліфлозину по 10 або 25 мг та плацебо (Zinman et al., 2015). У хворих, які отримували емплагліфлозин, спостерігалася зниження ризику розвитку великих серцево-судинних подій на 14% порівняно із плацебо. Насамперед це було зумовлено зменшенням смерті від ССЗ на 38%. Також спостерігалася зменшення кількості госпіталізацій з приводу СН на 35%. Програма CANVAS поєднувала два дослідження – оригінальне та CANVAS-R (Neal et al., 2014).

У пацієнтів у межах проекту зі встановленими ССЗ (65%) або високим ризиком серцево-судинних подій (35%), які отримували лікування канагліфлозином, спостерігалася зменшення ймовірності розвитку великих серцево-судинних подій на 14% та госпіталізації на 33% порівняно із плацебо.

У великому міжнародному обсерваційному дослідженні CVD-REAL Kosiborod et al. (2017) об'єднали дані реєстрів шести країн і оцінили >300 тис. пацієнтів із ЦД. Терапія інгібіторами SGLT-2 була асоційована з відносним зниженням ризику госпіталізації на 39% порівняно з іншими глюкозознижувальними препаратами. У багатонаціональному випробуванні CVD-REAL2, де використовували аналогічний підхід, застосування інгібіторів SGLT-2 було пов'язане зі зниженням ризику смерті від загальних причин на 49% та госпіталізації з приводу СН – на 36% (Kosiborod et al., 2018).

Потенційні механізми, за допомогою яких інгібітори SGLT-2 можуть знижувати ризики, пов'язані з СН, залишаються до кінця незрозумілими та мають бути вивчені більш детально. Наразі проходять кілька великих випробувань, як-то EMPEROR-PRESERVED, EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, DELIVER, SOLOIST-WH, DEFINEHF, PRESERVED-HF, які повинні допомогти розібратися з механізмами впливу інгібіторів SGLT-2 на серцево-судинні події.

Серцево-судинні переваги інгібіторів SGLT-2 повинні бути збалансовані з їхніми потенційними ризиками, включно з генітальним кандидозом та іншими рідкісними ускладненнями, як-то еуглікемічний діабетичний

кетозидоз, ампутація нижньої кінцівки та переломи (останні два ускладнення спостерігалися лише при застосуванні канагліфлозину).

З огляду на наведені дані доцільно розглядати використання інгібіторів SGLT-2 як частину стратегії профілактики СН у пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку СН. За даними досліджень ці препарати зменшують вірогідність госпіталізації через СН у пацієнтів з/без СН, тому є хорошим вибором і для осіб зі встановленими СН та ЦД. Проте необхідні додаткові випробування, щоб впевнено рекомендувати застосування цього класу медикаментів для лікування СН у хворих без ЦД.

Зв'язок гіпоглікемічних препаратів із ризиком серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН відображений на рисунку 3.

СН на тлі ЦД: вплив препаратів для лікування СН на глікемічний контроль

Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (БРА), що відносяться до групи інгібіторів РААС, можуть зменшувати ризик виникнення ЦД у хворих на СН зі зниженою ФВ. Аналізи випробувань SOLVD та CHARM продемонстрували зменшення частоти виникнення ЦД серед пацієнтів, які отримували еналаприл та кандесартан відповідно (Vermees et al., 2003). Крім того, є обмежені дані про їхній вплив на контроль глікемії в осіб із СН і підтвердженням ЦД. У дослідженні PARADIGM-HF серед пацієнтів, що приймали еналаприл, протягом першого року лікування відзначали середнє зниження рівня HbA_{1c} на 0,16% (Seferovic et al., 2017).

Хворі, які отримували сакубітрил/валсартан, зазнали ще більшого поліпшення показника HbA_{1c} (середнє зниження на 0,26%). Однак група плацебо для порівняння була відсутня. Застосування сакубітрилу/валсартану в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ також було пов'язане зі зменшенням використання нового інсуліну на 29% порівняно з еналаприлом. Кращий глікемічний контроль, асоційований із застосуванням сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом, має фізіологічну правдоподібність і може бути пов'язаний зі збільшенням ефекту інгібування несприятливих подій. Відомо, що останній стимулює ліполіз, посилює окислення ліпідів та окислювальну здатність м'язів. Інгібування несприятливих подій сакубітрилом може сприяти

поліпшенню глікемічних параметрів (Langenickel et al., 2012).

Було продемонстровано, що антагоністи мінералокортикоїдів негативно впливають на деякі глікемічні заходи при застосуванні у пацієнтів без СН. Так, систематичний огляд 18 плацебо-контрольованих досліджень показав, що спіронолактон підвищував рівень HbA_{1c} приблизно на 0,16%, але не мав чіткого ефекту на вміст глюкози та інсуліну натще (Zhao et al., 2016).

У випробуванні EMPHASIS-HF, де вивчали ефективність еплеренону порівняно із плацебо у хворих на СН зі зниженою ФВ, впливу даного препарату на розвиток ЦД не відмічено (Preiss et al., 2012). У невеликому порівняльному дослідженні спіронолактону проти еплеренону в осіб із СН зі зниженою ФВ було показане значне підвищення рівня HbA_{1c} у групі спіронолактону, але не при лікуванні еплереноном (Yamaji et al., 2010). Ці обмежені дані свідчать про те, що еплеренон може мати сприяльний вплив на контроль глікемії, ніж спіронолактон.

Бета-блокатори. Більшість метааналізів досліджень β-блокаторів продемонстрували стійку користь препаратів для осіб із ЦД та СН зі зниженою ФВ (Shekelle et al., 2003; Bell et al., 2006; Wikstrand et al., 2003; Deedwania et al., 2005). Метааналіз випробувань, де вивчали вплив шести основних β-блокаторів, що включав 3230 пацієнтів із ЦД (25% когорт), показав, що ці лікарські засоби значно знижували смертність осіб з/без ЦД, хоча величина скорочення була більшою у таких без ЦД (Naas et al., 2003). Загалом, використання β-блокаторів, що рекомендовані FDA при СН зі зниженою ФВ, а саме карведилолу, метопрололу суцинату та бісопрололу, істотно зменшує захворюваність та смертність хворих на ЦД (Bell et al., 2006; Deedwania et al., 2005; Erdman et al., 2001).

У пацієнтів із ЦД та АГ, але без СН карведилол асоціювався із кращими чутливістю до інсуліну та глікемічним контролем, ніж метопрололу тартрат (Bakris et al., 2004). В осіб із СН зі зниженою ФВ терапія карведилолом, окрім впливу на основне захворювання, знижувала рівень інсуліну натще, HbA_{1c} та частоту розвитку ЦД. У хворих, які отримували метопрололу тартрат або бісопролол, подібних позитивних ефектів щодо глікемічних показників не спостерігалася (Ferrua et al., 2005; Wai et al., 2012; Torp-Pedersen et al., 2007).

Немає даних стосовно впливу івабрадину на глікемічний контроль у хворих на СН. У пацієнтів зі стенокардією та ЦД івабрадин асоціювався з незначним (у середньому на 0,1%) зниженням HbA_{1c} (Borer et al., 2010).

Таким чином, в цілому інгібітори РААС сприятливо впливають на перебіг, прогноз ЦД і контроль глікемії у пацієнтів із СН, та їх слід застосовувати відповідно до рекомендацій. Спіронолактон може помітно погіршити контроль глікемії в осіб із СН та супутнім ЦД. Карведилол, вірогідно, має сприятливіший вплив на глікемічний контроль, ніж метопрололу суцинат та бісопролол, і його можна використовувати переважно у хворих на СН зі зниженою ФВ та ЦД із незадовільним глікемічним контролем.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.ncbi.nlm.nih.gov

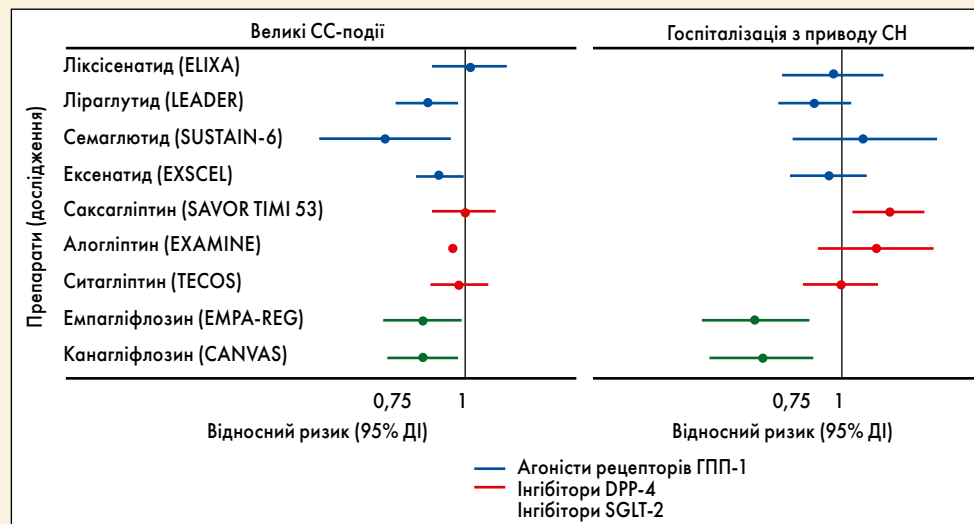


Рис. 3. Зв'язок гіпоглікемічних препаратів із ризиком серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН

Примітки: Наведені ризики основних несприятливих серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН.

Торасемід -Дарниця

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*

ВИСОКОАКТИВНИЙ ДІУРЕТИК¹
Сечогінний лікарський засіб



ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ (TORASEMIDE-DARNITSA). Р.п. № UA/16245/01/01

Склад: діюча речовина: торасемід; 1 ампула (4 мл) з розчином для ін'єкцій містить торасеміду, безводного у перерахуванні на 100% суху речовину – 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні лікарські засоби. Високоактивні діуретики. Код АТХ C03C A04. **Показання.** Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини та до однієї з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікування розпочинати із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця. Якщо ефект недостатній, то разову дозу можна збільшити до 4 мл лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: множинні розлади травної системи. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** По 4 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід-Дарниця.

Інформація, наведена в даному репринті статті, призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

www.choice-of-the-year.com.ua

* За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Современные стандарты диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается актуальной проблемой кардиологии. В связи с высокой заболеваемостью и пугающими показателями смертности вследствие данной патологии, научное медицинское сообщество постоянно ищет новые подходы к ведению больных ХСН. Предлагаем вашему вниманию конспективный обзор по стандартам лечения ХСН, в частности диуретической терапии, который представила профессор кафедры терапии Украинской военно-медицинской академии Марьяна Николаевна Селюк.

Согласно статистике ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. В Украине ситуация не отличается от мировых тенденций. По данным МЗ Украины, 67% летальных случаев связаны с ССЗ.

Почему при стремительном развитии медицины, фармакологии показатели ХСН продолжают расти?

Число больных ХСН в Украине в настоящее время насчитывает около 1 млн (2-3% от общей популяции) и растет с каждым годом, представляя большую медицинскую, социальную и экономическую проблему. Продолжительность жизни стала больше, чем несколько десятилетий назад, следовательно, пропорция лиц пожилого возраста в общей популяции увеличивается. Действительно, заболеваемость ХСН растет быстро, поскольку сегодня кардиологи в какой-то мере — заложники собственного успеха. Мы успешно лечим инфаркт миокарда (ИМ), и как результат — у этих пациентов дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и сердечная недостаточность (СН) развиваются на 10-15 лет позже. Так, снижение смертности от ИМ и улучшение выживаемости лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарной реваскуляризации привели к росту распространенности СН.

Больные СН составляют 5% от обращений в целом и 10% от всех госпитализаций по поводу ССЗ. Независимо от сохранности фракции выброса (ФВ), 5-летняя выживаемость у пациентов с СН составляет <50%; 40% больных умирают в течение года после первой госпитализации (рис. 1).

Этиологические факторы и патогенез развития ХСН

Развитие СН представляет собой сложный, непрерывный и прогрессирующий процесс, обычно связанный с ССЗ. Данные патологии возникают в результате классических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, курение и дислипидемия.

Наиболее распространенные заболевания, приводящие к развитию ХСН:

- ИБС (ИМ, перманентная ишемия или гибернация миокарда);
- АГ;
- кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная);
- пороки сердца;
- аритмии (тахиз-, брадиаритмии).

Vasan и Levy (1996) предложили модель перехода от АГ к ХСН, которая впоследствии была изменена Himmelman (1999). Так, на ранних стадиях процесса прогрессирования АГ до ХСН структура и функция ЛЖ обычно нормальные. Однако со временем патологические эффекты одного или нескольких факторов кардиоваскулярного риска приводят к возникновению структурных и функциональных изменений с/без гипертрофии ЛЖ, ИМ. В свою очередь это становится причиной ремоделирования ЛЖ и развития систолической или диастолической дисфункции, которая зачастую и приводит к СН.

«Порочный круг» ХСН

Далее развитие заболевания замыкается в, условно говоря, «порочный круг». Дисфункция ЛЖ закономерно приводит к снижению сердечного выброса и, соответственно, артериального давления (АД). Как следствие, запускаются основные компенсаторные механизмы, а именно:

- механизм Франка — Старлинга (увеличение силы сердечного сокращения в ответ на растяжение миокарда);
- нейрогормональная активация;
- ремоделирование (гипертрофия) миокарда.

На некоторое время сердечный выброс увеличивается в связи с реализацией компенсаторных механизмов, а также повышается АД за счет вазоконстрикции и задержки жидкости. Это приводит к нагрузке на миокард и усугублению дисфункции ЛЖ.

Какова роль альдостерона в прогрессировании ССЗ?

В последние годы широко изучается роль альдостерона в развитии ХСН. Установлено, что альдостерон — один из основных факторов прогрессирования СН и предиктор неблагоприятного прогноза пациентов. При воздействии на сосуды, особенно микроциркуляторного русла, он вызывает эндотелиальную дисфункцию, что приводит к ремоделированию сосудов и прогрессированию атеросклероза. При воздействии на миокард альдостерон стимулирует синтез коллагена, что способствует увеличению фиброза миокарда, патологическому ремоделированию сердца, прогрессированию ХСН. Нарушения водно-электролитного обмена при альдостеронизме заключаются в потере организмом калия

и магния, что связано с возникновением нарушений сердечного ритма, а также задержке натрия и воды. Все эти факторы приводят к повышению риска смерти пациентов.

Этапы развития ХСН и их клиническая оценка

Как указывалось ранее, ХСН представляет собой непрерывный спектр патологических изменений — от незначительной потери нормальной функции до наличия симптомов, устойчивых к медикаментозной терапии. Пациент с кардиомегалией может поддерживать общую нормальную функцию желудочков; прогрессирование дисфункции бывает внезапным или постепенным.

Бессимптомная желудочковая дисфункция характеризуется отсутствием симптомов, но при этом постепенно снижаются функциональные возможности, что может быть связано с гипертрофией миокарда, снижением ФВ ЛЖ и других параметров желудочковой функции. Отсутствие же симптомов можно объяснить функциональными резервными возможностями сердца и активацией компенсаторных механизмов, противодействующих ухудшению сердечной функции.

При компенсированной ХСН симптомы контролируются модификацией способа жизни, при субкомпенсированной — при помощи медикаментозного лечения. В случае декомпенсированной СН симптомы сохраняются, несмотря на обычную терапию, но корректируются усиленной терапией. При рефрактерной ХСН они не поддаются коррективке.

Лечение ХСН: когда назначать диуретики?

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению лиц с СН (ESC, 2016), диуретики следует назначать больным с физикальными признаками и/или жалобами, связанными с застоем, с целью улучшения субъективной симптоматики и способности к физическим нагрузкам (I, B). Кроме того, использование данных препаратов указанными пациентами можно рассмотреть для снижения риска госпитализации, вызванной СН (IIa, B). Также в рекомендациях указано, что применение диуретиков показано независимо от варианта СН (с пониженной или сохраненной ФВ) больным, у которых обнаружена задержка жидкости в виде признаков легочного застоя и/или периферического отека.

В рекомендациях ESC (2018) по ведению пациентов с АГ предложено начинать лечение АГ с сопутствующей ХСН с 3-компонентной комбинации: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + антагонист кальция + диуретик. Дальнейшее пошаговое усиление терапии также предусматривает наличие диуретиков, в частности — петлевых.

Некоторые аспекты диуретической терапии ХСН:

1. Снижение употребления соли до 4 г/сут и уменьшение объема жидкости до 1-1,2 л/сут.

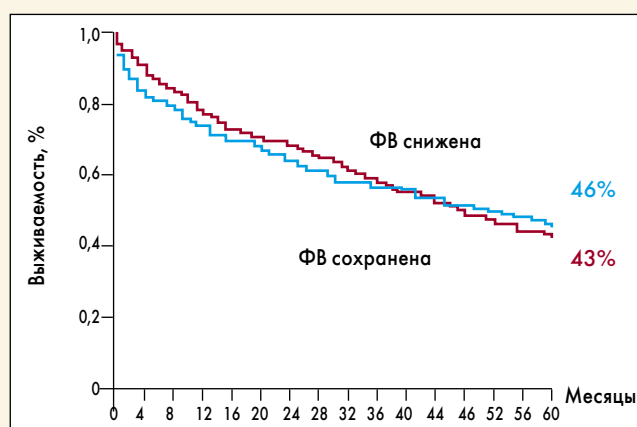


Рис. 1. Выживаемость пациентов с СН
Примечание: Адаптировано по Dickstein et al., 2008; Bleumink et al., 2004; Gomez-Soto et al, 2010.

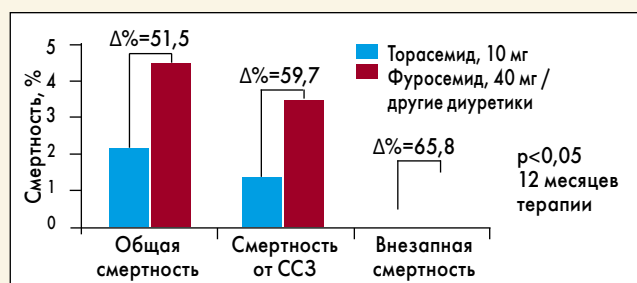


Рис. 2. Влияние терапии фуросемидом и торасемидом на смертность пациентов с ХСН: исследование TORIC



М.Н. Селюк

2. Диуретическую терапию проводят под контролем ежедневного взвешивания (максимальное уменьшение массы тела — 1 кг/сут в стационаре и 0,5-0,7 кг/сут в амбулаторных условиях).
3. При достижении эффекта дозу диуретиков снижают до минимальной.
4. Терапия мочегонными препаратами должна быть постоянной, поскольку прерывание курса приводит к гиперактивации нейрогормональных систем.

Какие эффекты оказывают диуретики у пациентов с СН?

- снижают объем циркулирующей крови, тем самым уменьшают преднагрузку;
- снижают активную реабсорбцию ионов — уменьшают постнагрузку;
- быстро купируют симптоматику.

Критериями эффективности диуретической терапии являются улучшение клинической картины и снижение веса пациента.

Алгоритм назначения диуретиков в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН (ESC, 2016):

- I ФК — диуретики не назначают;
- II ФК (без клинических признаков застоя) — малые дозы петлевых диуретиков (лучше торасемид по 2,5-5 мг/сут);
- III ФК (декомпенсация) — петлевые диуретики (лучше торасемид) + спиронолактон;
- III ФК (поддерживающее лечение) — петлевые диуретики (лучше торасемид) + антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР) + ингибитор карбоангидразы;
- IV ФК — петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид в/в капельно) + тиазидные диуретики + АМР + ингибитор карбоангидразы; при необходимости — механическое удаление жидкости.

Почему торасемид? Чтобы не быть голословной, обратимся к доказательной базе. Наиболее известным и масштабным исследованием, посвященным применению торасемида при ХСН, является TORIC. Под наблюдением находилось 1377 пациентов с ХСН II-III ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), рандомизированных в группы приема торасемида (10 мг/сутки *per os*) или фуросемида (40 мг/сут *per os*), а также других диуретиков. Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Наряду с эффективностью и переносимостью каждые три месяца оценивали динамику клинического течения ХСН, смертность и изменение концентрации калия в сыворотке крови. Было продемонстрировано, что применение торасемида сопровождалось достоверно меньшей по сравнению с фуросемидом смертностью (рис. 2).

Число пациентов, у которых удалось добиться значительного улучшения переносимости физических нагрузок (что было подтверждено соответствующей динамикой ФК по NYHA), в группе торасемида более чем на 20% превышало таковое среди принимавших фуросемид или другие диуретики (45,8 и 37,2%, $p=0,00017$). При этом наблюдался более высокий профиль безопасности торасемида, в частности, меньший риск гипокалиемии и других нежелательных явлений (Cosin, Diez, 2002).

Кроме того, было проведено исследование, посвященное сравнительной эффективности и безопасности длительного применения торасемида и фуросемида у лиц с компенсированной СН, а также влиянию на маркеры фиброза миокарда (Агеев и соавт., 2013). В рамках наблюдения за пациентами прием торасемида сопровождался достоверным увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы, ростом сократимости ЛЖ, улучшением доплеровских показателей, тесно связанных с давлением наполнения ЛЖ в сочетании со значительным снижением уровня NT-proBNP и альдостерона в сравнении с фуросемидом.

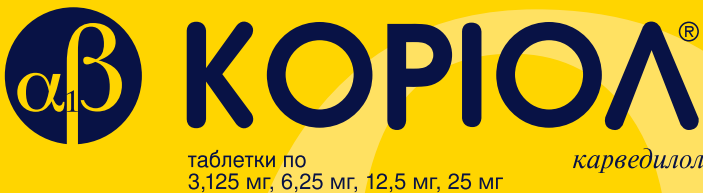
Выводы

1. Торасемид — петлевой диуретик с доказанной эффективностью в лечении ХСН: уменьшает проявления заболевания и улучшает функцию миокарда.
 2. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности.
 3. Торасемид не влияет на уровень электролитов в крови (не изменяет уровень калия) при длительном приеме.
 4. Торасемид не влияет на метаболические параметры крови (не изменяет уровень липидов, глюкозы, мочевой кислоты).
- Экономическая рентабельность — немаловажный фактор приверженности пациентов лечению. На сегодняшний день на украинском фармацевтическом рынке представлен препарат Торасемид производства компании «Дарница». Он на 30% доступнее импортного аналога, при этом не уступает ему в качестве. Торасемид удобен в использовании, поскольку выпускается в инъекционной и таблетированной форме.

Подготовила **Наталья Нечипорук**



Довіра препаратам KRKA – це довіра європейським інноваціям та високій якості



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу	25 мг 2 рази на добу	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2*	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

*Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить. Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α- та β-адренорецепторів. Код АТХ C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β-блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легневих артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Р.С.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011; № UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, 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



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою — створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

02/2013, 2013-0018718, Unigift, Ukraine.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности: пристальный взгляд на карведилол

Современную кардиологию невозможно представить без β -адреноблокаторов (БАБ). За более чем 40-летний период эта группа препаратов заняла прочные позиции в фармакотерапии различных сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Польза БАБ доказана при лечении всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) – острого инфаркта миокарда (ИМ), стабильной и нестабильной стенокардии, нарушений сердечного ритма, артериальной гипертензии. Вместе с тем при сердечной недостаточности (СН) БАБ начали применять относительно недавно. Известно, что данные препараты могут оказывать отрицательное инотропное действие, в связи с чем в течение длительного времени их считали противопоказанными при СН.

Обзор клинических исследований

Стоит отметить, что 1975 г. можно считать переломным в изменении наших представлений о возможности и эффективности использования БАБ у больных СН. В этом году были опубликованы результаты первой длительной (в среднем 5,4 месяца) терапии лиц с застойной кардиомиопатией с применением двух БАБ: альпренолола и практолола. Waagstein et al. впервые продемонстрировали, что лечение данными препаратами приводило к улучшению клинического состояния пациентов с хронической СН (ХСН) и положительным гемодинамическим сдвигам – повышению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению камер сердца [61]. Несмотря на сенсационность этих результатов, большинство клиницистов ставили под сомнение возможность использования БАБ при СН еще в течение достаточно длительного времени.

Переосмысление позиций БАБ при СН началось в начале 90-х гг. Тогда были опубликованы результаты целого ряда работ, посвященных изучению возможностей этих препаратов [12, 20, 25, 46, 50, 59, 60].

Также было проведено первое крупное многоцентровое исследование CIBIS эффектов длительной терапии (в течение двух лет) бисопрололом у 641 пациента с ХСН разной этиологии: ФВ ЛЖ <40%; функциональный класс (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) III (95%) и IV (5%). В 1994 г. полученные результаты продемонстрировали достоверное улучшение ФК лиц с СН ($p=0,04$) и снижение частоты госпитализаций по причине прогрессирования ХСН ($p<0,01$) вследствие длительной терапии бисопрололом. В испытании CIBIS также были показаны данные о снижении смертности от всех причин на 20%, однако они не достигли критериев достоверности [10].

В 1996 г. опубликованы результаты еще одного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования USCP при участии 1094 пациентов с СН [49]. Было показано, что 6-месячный прием карведилола, назначавшегося в дополнение к классической на то время терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), дигоксином и диуретиком, уменьшал вероятность СС-госпитализаций на 27% ($p=0,036$), комбинированный риск СС-госпитализаций и смерти – на 38% ($p<0,001$), а количество летальных исходов – на 65% (!) по сравнению с плацебо [49].

В 1999 г. были завершены два крупных многоцентровых исследования CIBIS II и MERIT-HF. В CIBIS II 2647 больных с III-IV ФК и ФВ $\leq 35\%$ принимали бисопролол, а в MERIT-HF – 3991 пациент с II-IV ФК и ФВ $\leq 40\%$ – метопролола сукцинат. Оба испытания продемонстрировали значительное уменьшение смертности у лиц с СН на 34% в CIBIS II и на 38% – MERIT-HF [19, 41].

Данные метаанализов, проведенных по результатам целого ряда крупных исследований, подтвердили безопасность и эффективность БАБ при лечении пациентов с СН [17, 24, 39]. Было доказано, что дополнительное назначение БАБ к иАПФ не только приводило к улучшению гемодинамических показателей и самочувствия, но и снижало риск смерти на 37% и госпитализаций – на 41% [16, 36, 56]. Благоприятное прогностическое влияние БАБ проявлялось при длительном лечении после медианы 12 месяцев (относительный риск [ОР] 0,69; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,56–0,80) и не зависело от исходного ФК больных или географического региона [17, 18, 42].

Все это поставило точку в спорах об обоснованности назначения БАБ пациентам с ХСН и способствовало тому, что препараты этой группы стали одним из главных компонентов медикаментозного лечения СН. Уже в 2001 г. Европейское общество кардиологов (ESC)

рекомендовало БАБ всем больным со стабильной легкой, средней тяжести и тяжелой СН II-IV ФК согласно NYHA, со сниженной ФВ ЛЖ, независимо от этиологии синдрома, в качестве терапии СН в дополнение к диуретикам, иАПФ при отсутствии противопоказаний (*уровень доказательности А*) [35].

В 2004 г. были завершены два интересных рандомизированных клинических испытания. Одно из них – CARMEN – включало 572 пациента с I-II ФК (71%) и III ФК (29%), которые были распределены на группы. Первая ($n=191$) получала только карведилол, вторая ($n=190$) – только эналаприл, а третья ($n=191$) – оба препарата, причем в последней группе карведилол титрировался первым, т.е. до эналаприла. Главной комбинированной точкой была оценка динамики индекса конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, который определяли методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [54]. Фактически это первое рандомизированное исследование, показавшее возможность начала лечения с БАБ (карведилола), а не иАПФ. Более того, оказалось, что наилучшие результаты наблюдались именно в группе комбинированной терапии, где старт был осуществлен с карведилола, и только потом титровали дозу эналаприла – по сути, к БАБ присоединяли иАПФ.

В другом пилотном исследовании с вовлечением 78 больных СН (60% – II-III ФК) Sliwa et al. (2004) показали, что среди пациентов, у которых вначале титровали дозу карведилола, происходило более значительное улучшение ФК ($\Delta=1,2$) и увеличение ФВ ЛЖ на 15% (!), чем в группе начинавших терапию с иАПФ ($\Delta=0,4$ ФК; увеличение ФВ ЛЖ на 3%) [58]. Полученные результаты представляют значительный интерес еще и потому, что в исследовании были впервые затронуты вопросы достижения доз БАБ. Продemonстрировано, что использование карведилола в качестве первого лекарственного средства для титрования позволяет достигать достоверно ($p=0,03$) более высоких доз (43 ± 17 мг/сут), чем второго после иАПФ (периндоприла); среднесуточная доза карведилола – 33 ± 18 мг/сут.

Главным выводом этих двух пилотных исследований стало подтверждение новой клинической идеи – возможности старта лечения ХСН не только с иАПФ, но и с БАБ.

Предположение, что терапия, основанная на выборе БАБ в качестве первого препарата для лиц с ХСН, может обладать рядом преимуществ перед стандартным началом с иАПФ, было окончательно доказано в многоцентровом исследовании CIBIS III при участии 1010 больных с II-III ФК (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$). Результаты подтвердили, что старт лечения ХСН с БАБ так же эффективен и безопасен, как с иАПФ (эналаприла). Более того, оказалось, что инициирование терапии с БАБ приводило к улучшению прогноза пациентов уже на ранних этапах, хотя и сопровождалось повышением частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией СН [62, 63]. Именно благодаря данным исследования CIBIS III БАБ стали рассматривать не просто как дополнение к иАПФ, а как препараты первого ряда (вместе с иАПФ) при лечении ХСН.

Положительное влияние БАБ при ХСН было столь очевидным, что, начиная с 2012 г., ESC стало рекомендовать их применение всем больным ХСН с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска госпитализаций в связи с ХСН и преждевременной смерти (*класс рекомендаций I, уровень доказательности А*) [40]. В настоящее время в руководящих принципах ESC для лечения СН (2016) указаны четыре БАБ: метопролола сукцинат (CR/XL), бисопролол, карведилол и небиволол [7].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013)



Д.В. Рябенко

указывается, что один из трех БАБ, доказавших снижение смертности (то есть бисопролол, карведилол и метопролола сукцинат с пролонгированным высвобождением) целесообразно применять у всех пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии противопоказаний для уменьшения заболеваемости и смертности (*класс рекомендаций I, уровень доказательности А*) [6]. Небиволол для лечения СН не рассматривается [6]. В последних рекомендациях ACCF/AHA (2017) для терапии больных СН указаны четыре БАБ: бисопролол, карведилол, карведилол CR и метопролол CR/XL [9].

Отсутствие небиволола в рекомендациях ACCF/AHA, вероятно, обусловлено тем, что в исследовании SENIORS длительностью 21 месяц с вовлечением 2128 больных в возрасте ≥ 70 лет (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) присоединение небиволола к стандартной терапии ХСН не приводило к снижению ни риска смерти, ни числа СС-госпитализаций по сравнению с группой плацебо ($p=0,21$). В результате лечение небивололом у данной когорты больных ассоциировалось лишь с достоверным уменьшением значений суммарного показателя госпитализаций и летальных случаев (ОР 0,84; ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) [29].

Вместе с тем стоит отметить, что Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения СН одобрило только два БАБ: метопролола сукцинат с пролонгированным высвобождением и карведилол [13].

Применение БАБ при ХСН в клинической практике

На сегодняшний день уже ни у кого не вызывает сомнений необходимость применения БАБ при ХСН. Доказано, что препараты данной группы снижают уровень смертности при ХСН, уменьшают количество госпитализаций, положительно влияют на ремоделирование сердца и сосудов, создавая условия для улучшения ФК больных. Однако до сих пор в клинической практике у врачей возникает ряд вопросов:

- как и когда начинать лечение БАБ при СН?
- какой БАБ назначить пациенту с СН?
- каких доз и как следует достигать у лиц с СН?

Как и когда начинать лечение БАБ при СН?

Согласно последним рекомендациям как ESC (2016), так и ACCF/AHA (2017), БАБ, эффективность которых доказана в клинических исследованиях, следует назначать:

- всем больным стабильной СН со сниженной ФВ ЛЖ при отсутствии непереносимости или противопоказаний к применению;

- как можно ранее после установления диагноза СН и даже в тех случаях, когда у пациентов удастся значительно уменьшить симптомы СН в результате лечения другими препаратами; терапия БАБ способствует снижению риска прогрессирования заболевания, клинического ухудшения и внезапной смерти;

- не дожидаясь достижения целевых доз иАПФ; присоединение БАБ к терапии иАПФ даже в невысоких дозах приводит к более значимому улучшению симптомов

Початок на попередній стор.

и снижению риска смерти, чем титрация иАПФ до целевых доз, используемых в клинических исследованиях;

- желателно пациентам в состояния эуволемии; у лиц с симптомами задержки жидкости БАБ следует назначать с диуретиками, так как они необходимы для поддержания баланса натрия и жидкости и предотвращения декомпенсации, которая может сопровождать начало терапии БАБ.

Лечение БАБ следует начинать с очень низких доз с последующим постепенным увеличением, при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. В течение всего периода титрования следует тщательно мониторить клиническое состояние больных. При таком осторожном подходе большинство пациентов (приблизительно 85%), включенных в клинические исследования, переносили лечение БАБ в целевых дозах. БАБ можно безопасно начинать применять даже у лиц, госпитализированных по поводу СН, при условии, что они не требуют внутривенной инотропной терапии для СН.

Таблица. Стартовые и целевые дозы БАБ, рекомендованные ESC (2016) и ACCF/АНА (2017) для лечения СН		
БАБ	Стартовая суточная доза	Целевая суточная доза
Рекомендации ESC (2016)		
Бисопролол	1,25 мг 1 раз	10 мг 1 раз
Карведилол	3,125 мг 2 раза	25 мг 2 раза Максимальную дозу 50 мг 2 раза можно использовать у больных с массой тела >85 кг
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 1 раз	200 мг 1 раз
Небиволол	1,25 1 раз	10 мг 1 раз
Рекомендации ACCF/АНА (2017)		
Бисопролол	1,25 1 раз	10 мг 1 раз
Карведилол	3,125 мг 2 раза	50 мг 2 раза
Карведилол CR	10 мг 1 раз	80 мг 1 раз
Метопролол CR/XL	12,5-25 мг 1 раз	200 мг 1 раз

Стартовые и целевые дозы БАБ, рекомендованные ESC (2016) и ACCF/АНА (2017) на сегодняшний день для лечения СН, приведены в таблице.

Какой БАБ назначить пациенту с СН?

Зачастую выбор основывается главным образом на клиническом опыте и «привязанности» врача к тому или иному препарату. Чтобы попытаться ответить на вопрос, какой БАБ выбрать, следует разобраться, есть ли различия у данных медикаментов. Как сложилось исторически, эффективность трех основных БАБ, рекомендованных в настоящее время для лечения ХСН (бисопролол, карведилол, метопролола сулцинат CR/XL), никогда не сравнивали в многоцентровых масштабных исследованиях. Поэтому можно опираться в основном на результаты субанализов или метаанализов крупных плацебо-контролируемых испытаний, посвященных изучению каждого из вышеперечисленных препаратов по отдельности: CIBIS II (бисопролол), MERIT-HF (метопролол CR/XL), USCP (карведилол) и COPERNICUS (карведилол) [19, 41, 48, 49].

Несмотря на то что CIBIS II и MERIT-HF были выполнены практически в соответствии с тем же дизайном, что и USCP, обращает внимание тот факт, что степень влияния на прогноз больных в этих исследованиях отличается. В CIBIS II и MERIT-HF снижение смертности (34 и 38% соответственно) было почти вдвое меньше, чем в USCP (65%).

Сравнительный анализ данных, полученных в испытаниях CIBIS II, MERIT-HF и COPERNICUS, показал, что расчетное значение количества смертельных исходов, предотвращаемых в результате лечения 1 тыс. пациентов в течение года, у карведилола оказалось значительно выше (71), чем у метопролола CR/XL (38) и бисопролола (41) [26]. Анализ еще одного показателя NNT — числа больных, которых необходимо пролечить для спасения одной жизни, также выявил некоторые различия в эффективности сравниваемых препаратов. Так, в исследовании MERIT-HF значения NNT составили 28 больных при длительности терапии около года. В CIBIS-II и COPERNICUS параметры NNT были значительно ниже (18), что указывает на большую эффективность данных БАБ. Однако для достижения такого значения при лечении бисопрололом потребовалось 1,3 года, а при использовании карведилола — менее 11 месяцев.

Кроме того, нельзя обойти вниманием результаты многоцентрового исследования COMET, завершившегося в 2003 г. Это было первое прямое сравнение влияния карведилола и селективного БАБ 2-го поколения метопролола тартрата. Выбор метопролола тартрата (а не сулцината) объясняется тем, что на момент проведения исследования данная форма метопролола входила в список препаратов, рекомендованных для лечения ХСН [26, 35]. В COMET целевые дозы карведилола (50 мг/сут) и метопролола (100 мг/сут) обеспечивали фактически эквивалентный прогностический эффект.

При среднем сроке наблюдения 58 месяцев риск смерти от любых причин в группе пациентов, которые принимали карведилол, составил 34% и был достоверно ниже (ОР 0,83; ДИ 0,74-0,93), чем у получавших метопролол (40%). При этом средний «выигрыш» в расчетной продолжительности жизни при приеме карведилола (по сравнению с метопрололом) составил 1,4 года при максимальной продолжительности наблюдения около семи лет [51].

Интерес также представляют результаты исследования MADIT-CRT, в котором изучали влияние имплантированного кардиовертера-дефибриллятора в сочетании с постоянной электрической ресинхронизацией желудочков на клинический прогноз 1820 пациентов с ХСН (ФВ ≤30%; ФК I-II) [44]. Субанализ полученных данных подтвердил преимущества карведилола перед метопрололом. Так, комбинированный риск госпитализаций по поводу декомпенсации СН и/или смерти в группе больных на карведилоле оказался на 30% ниже, чем у принимавших метопролол (p=0,001) [55]. При этом оказалось, что положительный эффект карведилола был наиболее выражен в подгруппе пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и носил отчетливый дозозависимый характер (снижение риска на 49%, p<0,001) [55].

Показательными являются результаты метаанализа восьми исследований при участии 4563 пациентов, где карведилол сравнивали с метопрололом (4 испытания), бисопрололом (2) и небивололом (2) [23]. Было показано, что уровень смертности от всех причин в результате приема «некардиоселективного» карведилола был достоверно ниже (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78-0,93; p=0,0006), чем в объединенной группе больных, принимавших β₁-селективные БАБ (метопролол, бисопролол и небиволол).

Похожие данные были получены исследователями из Дании, которые провели ретроспективный сравнительный анализ эффектов различных БАБ (бисопролола, карведилола и метопролола) у 58 634 больных ХСН (период наблюдения — 1995-2011 гг.) [14]. Терапия карведилолом в высоких дозах (≥50 мг/сут) оказывала более значимое положительное влияние на прогноз смертности от всех причин (ОР 0,873; ДИ 0,789-0,966) и риск госпитализаций (ОР 0,842; ДИ 0,774-0,915) у лиц с ХСН, чем целевыми дозами метопролола (≥200 мг/сут) или бисопролола (≥10 мг/сут).

Данные исследования MERIT-HF убедительно продемонстрировали, что внезапная смерть является ведущей у пациентов с умеренно выраженной клинической картиной ХСН (II-III ФК NYHA), а у таковых с IV ФК — второй по частоте причиной летальных исходов после прогрессирования ХСН [41]. Доказано, что внезапная смерть — зачастую аритмическая. Поэтому способность БАБ влиять на частоту развития нарушения сердечного ритма приобретает принципиальное значение.

Результаты метаанализа семи исследований (n=11952) подтвердили антиаритмический эффект БАБ при ХСН [45]. Бисопролол, метопролол и карведилол достоверно снижали риск возникновения ФП у больных ХСН на 27% (p=0,001). Положительное влияние на развитие фибрилляции предсердий не было выявлено лишь у небиволола в испытании SENIORS [45]. Вместе с тем данные CAPRICORN (n=1959; ФВ ≤40%) показали, что терапия карведилолом приводила к значительному снижению риска появления не только суправентрикулярных аритмий (на 52%; p=0,0015), но и различных желудочковых нарушений сердечного ритма (тахикардия, фибрилляция) (на 76%; p<0,0001) [21]. На это также указывают результаты субанализа исследования MADIT-CRT, согласно которым риск возникновения желудочковых нарушений ритма у пациентов с имплантированным ресинхронизирующим устройством, принимавших карведилол, был на 20% ниже, чем у таких же больных на метопрололе [55].

Сравнительный анализ данных крупномасштабных международных испытаний CIBIS-II, MERIT-HF и USCP не только свидетельствует о положительном влиянии всех БАБ на частоту развития внезапной

смерти, но и еще раз подтверждает преимущества карведилола. Так, метопролол CR/XL снижал риск развития внезапной смерти на 41%, бисопролол — на 45%, а карведилол — на 56% (!) [38]. Преимущества карведилола в этом аспекте были также подтверждены результатами исследования COMET. ОР внезапного летального исхода в группе больных ХСН, принимавших карведилол, был на 23% ниже, чем среди лечившихся метопрололом (p<0,007) [53]. Способность карведилола оказывать профилактический эффект в отношении внезапной смерти была также подтверждена в испытании CAPRICORN (снижение на 26%) [21, 56].

Гемодинамическая и прогностическая эффективность карведилола была доказана у лиц с систолической дисфункцией и ИМ в исследованиях CHAPS и CAPRICORN (n=1959; ФВ ≤40%), у больных сахарным диабетом вследствие субанализа результатов COPERNICUS и COMET [21, 43, 51, 57].

Все вышесказанное позволяет утверждать, что именно карведилол занял лидирующие позиции среди других БАБ, использующихся для лечения ХСН.

Целевые дозы — нужно ли их достигать, и как это реализовать в клинической практике?

Согласно рекомендациям ESC (2016) и ACCF/АНА (2017), в клинической практике следует прилагать все усилия, чтобы достичь целевых доз БАБ, показавших свою эффективность в крупных клинических испытаниях. Даже при отсутствии улучшения симптомов длительное лечение БАБ необходимо продолжать для улучшения прогноза таких пациентов. Целесообразно избегать отмены БАБ, поскольку это может привести к клиническому ухудшению.

То, что положительные эффекты карведилола являются дозозависимыми, одними из первых продемонстрировали данные исследования МОСНА (n=345; ФК II-IV). Терапия высокими дозами препарата не только приводила к более выраженным изменениям гемодинамических параметров (КДО ЛЖ, ФВ и т.д.), но и в большей степени влияла на прогноз пациентов. Значительное снижение смертности наблюдалось при достижении суточной дозы ≥50 мг [15].

Дозозависимое положительное влияние БАБ на комбинированный показатель смерти от всех причин или госпитализации также подтвердили результаты испытания HF-ACTION [28]. Анализ, проведенный авторами, доказал, что более низкая смертность от СС-причин ассоциировалась с более высокой дозой БАБ и более низкой частотой сердечных сокращений. Вместе с тем результаты, полученные при проведении мультивариантной коррективки, показали, что только доза БАБ была связана со снижением риска смерти от всех причин или госпитализаций [28].

Анализ данных, полученных в исследовании BIOSTAT-CHF 2017 г., показал, что у больных СН, которые получали 50% от целевых доз иАПФ / блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) и БАБ, риск смерти и/или госпитализаций оказался на 24% выше, чем у принимавших более высокие дозы препаратов [47]. Еще более интересные данные были получены в отношении БАБ. Так, у пациентов, которые использовали препараты в дозах ≤49% от рекомендованных, риск смерти (ОР 1,91; 95% ДИ 1,74-2,08) и комбинированной точки смерть/госпитализации в связи с СН (ОР 1,27; 95% ДИ 1,15-1,39) были достоверно выше, чем у получавших ≥100% от целевых доз. Следует отметить, что риск смерти у больных, достигших 50-99% целевых доз БАБ, также был выше (ОР 1,29; 95% ДИ 1,07-1,51), чем у тех, кому назначали более высокие дозы (≥100% от рекомендованных) [47].

Вместе с тем данные литературы показывают, что практические рекомендации в клинической практике не всегда выполняются.

Согласно данным регистра COHERE, в который были включены 4113 больных СН, лишь 41% после периода титрования достигли средней дозы карведилола 25 мг два раза в сутки. При этом более половины пациентов принимали значительно меньшую дозу препарата [32]. По результатам еще одного регистра OPTIMIZE-HF (2008), дозы БАБ, которые использовали лица с СН после выписки из стационара, составляли 50% от рекомендованных, а целевые получали 10% больных [22, 31]. Более того, не продолжали дальнейшее титрование доз БАБ в течение трех месяцев после выписки из стационара 75% пациентов [31].

Хотелось надеяться, что за прошедшее десятилетие показатели назначения и достижения целевых доз основных препаратов, используемых при СН, поменялись. Однако в 2017 г. были опубликованы результаты

исследования BIOSTAT-CHF, проведенного в 69 центрах 11 стран ЕС. Авторы изучали возможности достижения и эффекты целевых доз иАПФ и БАБ у 2100 лиц с СН и ФВ ЛЖ <40% (медиана — 21 месяц).

Полученные данные оказались достаточно неожиданными. Рекомендованных доз иАПФ/БАБ достигли 22%, а целевых БАБ — всего 12% (!) больных [47].

Почему же в клинической практике не получается следовать установленным практическим рекомендациям? В этом контексте значительный интерес представляют результаты, опубликованные в 2004 г. датскими исследователями. Они изучали возможность достижения целевых доз бисопролола и карведилола за два месяца титрования у 87 больных СН (ФВ ЛЖ $28 \pm 10\%$; ФК NYHA III-IV). Авторы использовали стандартную схему титрования — удвоение дозы каждые две недели. Оказалось, что через два месяца в группе бисопролола средняя суточная доза препарата составила $3,1 \pm 2,6$ мг, т.е. всего 33% (!), карведилола — $13,4 \pm 14,0$ мг, т.е. всего 27% (!) от рекомендованной. Хотя после выписки из стационара в обеих группах средние дозы были несколько выше — 41% (при приеме бисопролола) и 32% (при приеме карведилола) от рекомендованных. В группе бисопролола 39%, а в группе карведилола — 40% больных прекратили лечение БАБ после выписки из стационара [33].

Опыт показывает, что одной из возможных причин является именно способ титрования доз БАБ. Начиная с 2001 г., в рекомендациях ESC указывается, что при лечении СН дозы БАБ следует титровать до достижения доз, показавших эффективность в масштабных исследованиях. Дозы могут быть удвоены каждые 1-2 недели при условии хорошей переносимости [35].

На примере карведилола разберем, в чем «беда» такого способа титрования — удвоения каждые две недели (рис. 1)? В клинической практике основные проблемы при таком способе титрования чаще всего начинаются после достижения средних доз препарата (25 мг/сут). Дальнейшее удвоение дозы на 8-й, а тем более 12-й неделе — это фактически увеличение суточных на 25 и 50 мг соответственно. Не все пациенты способны выдержать такое повышение.

В рекомендациях ESC (2016) формулировка стала более осторожной, но все еще предлагается алгоритм удвоения доз с интервалом не менее двух недель (у некоторых больных может потребоваться более медленное титрование) [8]. ACCF/AHA (2017) указывают, что повышение каждой последующей дозы БАБ должно происходить медленно, в течение 7-14 дней [9]. Предложенный алгоритм является более безопасным, однако зависит от клинического опыта врача и индивидуальной переносимости пациента.

В этой связи предлагаю собственный алгоритм титрования дозы карведилола, клиническая безопасность которого доказана более чем на 300 больных СН (рис. 2). Начальная доза препарата составляет 6,25 (иногда 3,125) мг дважды в сутки. Выбор исходной дозы определяют начальный уровень артериального давления и частота сердечных сокращений пациента. Повышение суточной дозы происходит один раз в неделю — на 6,25 (иногда на 3,125) мг. Данный алгоритм является безопасным и даже при наличии исходного показателя артериального давления 90/60 мм рт. ст. позволяет достигать суточной дозы карведилола 50 мг практически у 99%, а 100 мг — у 75-80% лиц с СН.

Достижение таких высоких терапевтических доз карведилола позволяет добиться длительной клинической стабилизации (более 10 лет) у большинства пациентов с СН. Применение высоких доз (100 мг/сут) также является необходимым условием лечения пациентов с систолической дисфункцией, развившейся в результате воспалительного процесса в миокарде. Назначение именно карведилола у таких больных не должно подвергаться сомнению.

Благодаря сложной молекулярной структуре, карведилол обладает целым рядом свойств, выгодно отличающим его от других представителей группы БАБ.

Этот препарат способен блокировать не только β_1 - и β_2 -адренорецепторы, но и постсинаптические α_1 -рецепторы. Блокада β -адренорецепторов позволяет добиться более полной защиты миокарда от избыточного количества циркулирующих катехоламинов в условиях гиперактивации симпатно-адренальной системы [1]. Блокада α_1 -адренорецепторов способствует расширению почечные артериолы. Это обеспечивает возрастание эффективного ренального кровотока и соответствующее снижение внутрисердечного давления, что лежит в основе нефропротекторного действия карведилола, не свойственного традиционным БАБ [11]. Именно α_1 -адреноблокирующий эффект карведилола определяет его благоприятное действие на утилизацию глюкозы, чувствительность тканей к инсулину, тормозящее

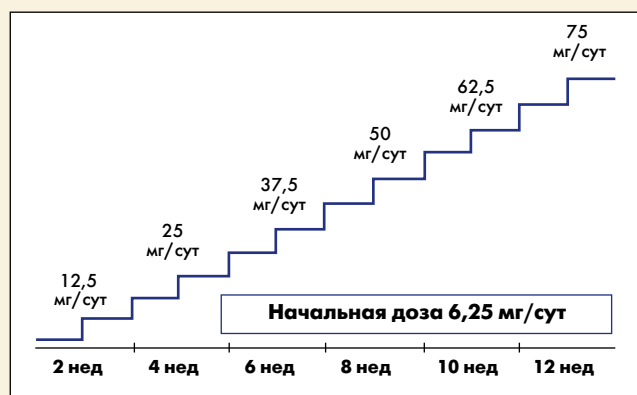


Рис. 1. Алгоритм титрования карведилола с удвоением дозы каждые две недели

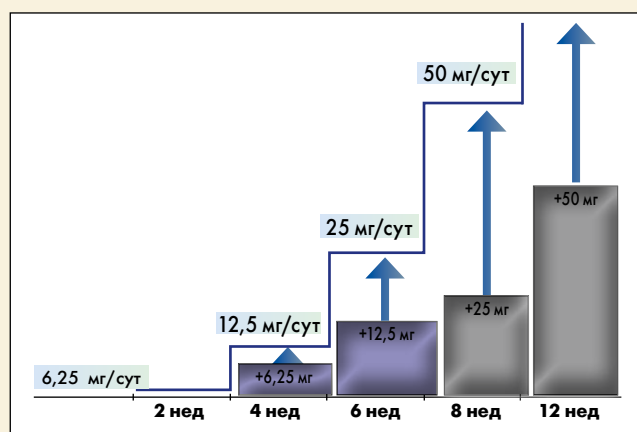


Рис. 2. Алгоритм титрования карведилола с медленным повышением суточной дозы

влияние на развитие гипертрофии ЛЖ, выраженность миокардиального фиброза и, в определенной мере, антиаритмические эффекты [30, 34, 37, 52].

Помимо всего вышесказанного, карведилол и продукты его метаболизма оказывают мощный антиоксидантный эффект, что определяет ряд других свойств, присущих только данному препарату. Речь идет о его противовоспалительном и антипролиферативном действии. В отличие от других БАБ, карведилол оказывает местный противовоспалительный эффект: уменьшает инфильтрацию нейтрофилами поврежденной зоны (за счет снижения экспрессии молекул адгезии), угнетает индуцируемую активными формами кислорода экспрессию апоптоз-опосредующих белков (Fas-протеина, ФНО- α), тем самым предотвращая апоптоз [27, 64]. Благодаря антиоксидантному действию карведилол также способен существенно подавлять выраженность системной иммунновоспалительной активации [1].

В исследовании, выполненном совместно с к. мед. н. Е.В. Онищенко, Н.А. Солобюковой и Е.С. Рей, было показано, что использование у пациентов с ХСН некоронарного генеза высоких терапевтических доз (до 100 мг/сут) карведилола (препарата Кориол, KRKA, Словения) приводит к значительному улучшению качества жизни и переносимости физических нагрузок. В начале нашего исследования у 60,9% больных был диагностирован III ФК по NYHA, а к концу наблюдения (19,5 месяцев) состояние 81,3% соответствовало I ФК. Согласно проведенным расчетам, 5-летняя выживаемость таких пациентов составила 88%, и 81% не нуждался в повторных госпитализациях в связи с декомпенсацией ХСН. Более того, в результате длительной терапии с использованием высоких терапевтических доз карведилола у 52,4% лиц с хроническим миокардитом и систолической дисфункцией отмечалась нормализация ФВ ЛЖ, а у 30% — полости ЛЖ [2-5].

В заключение стоит отметить, что карведилол, благодаря сложной молекулярной структуре, обладает целым рядом свойств, выгодно отличающим его от других представителей группы БАБ. Это позволяет рассматривать препарат как один из наиболее патогенетически оправданных и клинически полезных фармакологических средств для длительного лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ. Можно констатировать, что карведилол прочно утвердился в качестве «золотого стандарта» в фармакотерапии пациентов с ХСН [1].

Литература

1. Воронков Л.Г. Карведилол: фармакодинамика и место в современной кардиологии // Л.Г. Воронков. — Л.: Четверта хвиля, 2013. — 64 с.
2. Коваленко В.М., Онищенко О.В., Рей Е.С., Рябенко Д.В. Зворотнє ремоделювання лівого шлуночка у хворих з хронічним дифузним міокардитом під впливом довготривалого синдромального лікування хронічної серцевої недостатності // Укр. ревматол. журнал. — 2008. — № 3 (33). — С. 52-57.
3. Коваленко В.М., Рябенко Д.В., Онищенко О.В., та співав. Безпека та особливості ефектів довготривалого лікування високими дозами карведилолу та еналаприлу у пацієнтів з ХСН різного генезу // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 5 (67). — С. 108-113.

4. Рябенко Д.В. Фармакологическое лечение хронической сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и вопросы. II. Почему результаты фармакотерапии остаются не столь обнадеживающими, как можно было ожидать? // Серцева недостатність. — 2014. — № 2. — С. 24-33.
5. Рябенко Д.В., Онищенко О.В., Рей Е.С., Солобюкова Н.О. Клінічна ефективність та безпечність тривалого лікування високими дозами карведилолу, еналаприлом і триметазидином у хворих із систолічною хронічною серцевою недостатністю // Укр. Кардіол. журнал. — 2008. — № 5. — С. 78-82.
6. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. — 2013; doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. — 2016. — Vol. 37 (27). — P. 2129-2200; doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure — Web Addenda // European Heart Journal; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation. — 2017. — 136: e137-e161.
10. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 1765-1773.
11. Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. I-378.
12. Anderson J.L., Lutz J.R., Gilbert E.M. et al. A randomized trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy // Am J Cardiol 1984. — 55. — P. 471-475.
13. Beta-Blockers Therapeutic Class Review (TCR); https://hhs.texas.gov/sites/default/files/.../042817-4j.
14. Bolling R., Scheller N.M., Kober L. et al. Comparison of the clinical outcome of different beta-blockers in heart failure patients: a retrospective nationwide cohort study // Eur J Heart Fail. — 2014. — Vol. 16 (6). — P. 678-684.
15. Bristow M., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 2800-2806.
16. Bristow M.R. β -Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 558-569.
17. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B. et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Network meta-analysis // BMJ. — 2013. — 346; doi: https://doi.org/10.1136/bmj.f55.
18. Chatterjee S., Udell J.A., Sardar P., Lichstein E., Ryan J.J. Comparable benefit of beta-blocker therapy in heart failure across regions of the world: Meta-analysis of randomized clinical trials // Can J Cardiol. — 2014. — 30. — (898). — P. 903.
19. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 9-13.
20. Currie P.J., Kelly M.J., McKenzie A. et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. — 1984. — 3. — P. 203-209.
21. Dargie H.J., Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1385-1390.
22. DeVore A.D., Mi X., Mentz R.J. et al. Discharge heart rate and b-blocker dose in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF registry // Am Heart J. — 2016. — 173. — P. 172-178.
23. DiNicolantonio J., Lavie C., Fares H. et al. Meta-Analysis of carvedilol versus beta1-selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol and nebivolol) // Am J Cardiol. — 2013. — Vol. 111. — P. 765-769.
24. Doughty R.N., Rodgers A., Sharpe N., MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials // Eur Heart J. — 1997. — 18. — P. 560-565.
25. Engelmeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R., Rad N., Scanlon P.J., Gunnar R.M. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Circulation. — 1985. — 72. — P. 536-546.
26. ESC Expert consensus document. Expert consensus document on Beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 25 (15). — P. 1341-1362.
27. Feuerstein G., Yue T.L., Ma X.L. et al. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol // Progr Cardiovasc Dis. — 1998. — Vol. 41 (1). — P. 17-24.
28. Fiuzat M., Wojdyla D., Kitzman D. et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial // J Am Coll Cardiol. — 2012. — 60. — P. 208-215.
29. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 215-225.
30. Fleischmann E.H., Schmieder R.E. Are all antihypertensive drug classes equal in reducing left ventricular hypertrophy? // Curr Cardiol Rep. — 2002. — Vol. 4 (6). — P. 474-478.
31. Fonarow G.C., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) // Am J Cardiol. — 2008. — 102. — P. 1524-1529.
32. Fowler M.B., Lottes S.R., Nelson J.J. et al. COHERE Participant Physicians β -Blocker dosing in community-based treatment of heart failure // Am Heart J. — 2007. — 153. — P. 1029-1036.
33. Galatius S., Gustafsson F., Atar D., Hildebrandt P.R. Tolerability of b-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure: a randomized comparison // Cardiology. — 2004. — 102. — P. 160-165.
34. Grimm D., Huber M., Jabusch H.C. et al. Extracellular matrix proteins in cardiac fibroblasts derived from rat hearts with chronic pressure overload: effects of beta-receptor blockade // J Mol Cell Cardiol. — 2001. — Vol. 33 (3). — P. 487-501.
35. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: W.J. Remme and K. Swedberg (Co-Chairmen) // Eur Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1527-1560.

Полный список литературы, включающий 64 пункта, находится в редакции.

Зниження серцево-судинного ризику: як підвищити ефективність гіполіпідемічної терапії?

Якщо призначена пацієнтові доза статину не забезпечує досягнення цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), рекомендована титрація дози препарату. Однак для пацієнтів високого серцево-судинного ризику ефективнішим може бути додавання до стартової дози статину езетимібу – гіполіпідемічного засобу, що селективно пригнічує абсорбцію ХС у кишечнику.

Лікування дисліпідемії, зокрема зниження підвищеного рівня ХС ЛПНЩ, є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із серцево-судинним (СС) ризиком. У численних генетичних, епідеміологічних та клінічних дослідженнях було доведено ключову роль ХС ЛПНЩ у формуванні атеросклерозу, а також пряму залежність між вмістом ХС ЛПНЩ та ймовірністю розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (Ference et al., 2017). На сьогодні не викликає сумніву, що зниження рівня ХС ЛПНЩ скорочує вірогідність атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ). На кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження відносного ризику розвитку ІХС приблизно на 20% (Ference et al., 2017).

Згідно з настановою Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAC, 2019), для пацієнтів із дуже високим СС-ризиком рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (або зниження щонайменше на 50%), якщо вихідний показник ХС ЛПНЩ становить 1,8-3,5 ммоль/л. Відповідно, для хворих із високим СС-ризиком потрібно досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (або зниження щонайменше на 50%), якщо вихідний вміст ХС ЛПНЩ становить 2,6-5,2 ммоль/л. В осіб із низьким або помірним СС-ризиком слід розглянути цільовий рівень ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л.

Досягти зменшення концентрації ХС ЛПНЩ можна різними шляхами: блокуванням адсорбції ХС у кишечнику (езетиміб), інгібуванням біосинтезу ХС (стати́ни), збільшенням кількості рецепторів та, відповідно, посиленням захоплення ХС ЛПНЩ клітинами печінки (інгібітори PCSK9).

Статини – препарати, що контролюють синтез ХС у печінці людини шляхом інгібування ферменту 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А редуктази. Згідно з рекомендаціями ESC/EAC (2019) та Американської асоціації серця й Американської колегії кардіологів (АНА/ACC, 2018), це лікарські засоби першої лінії у терапії гіперхолестеринемії або комбінованих гіперліпідемій із метою профілактики ССЗ. У великому метааналізі СТТ, що спирався на дані 26 рандомізованих клінічних досліджень за участю 170 тис. пацієнтів,

було показано, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л із використанням лише статинів супроводжується зменшенням смертності через будь-які причини на 10%, внаслідок ІХС – на 20%, ризику розвитку основних СС-ускладнень – на 23%, інсульту – на 17% (Baigent et al., 2010).

Окрім того, терапія статинами не завжди є ефективною щодо досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, особливо серед хворих високого та дуже високого ризику. Дослідники Akoya et al. (2019) спостерігали за 165 тис. пацієнтів без ССЗ в анамнезі, яким було призначено гіполіпідемічну терапію. Було показано, що понад 50% не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ. Це значно підвищило їхній ризик ССЗ, зокрема ІХС, інсультів та захворювань периферичних артерій. Ще гірша ситуація спостерігається серед осіб із дуже високим СС-ризиком. Епідеміологічні дослідження DYSIS I та II мали на меті оцінити ефективність контролю гіперліпідемії у пацієнтів, які отримують статини. Результати показали, що в реальній клінічній практиці цільового рівня ХС ЛПНЩ досягає низький відсоток хворих із дуже високим СС-ризиком. Так, у дослідженні DYSIS II, в якому взяли участь більш ніж 10 тис. осіб із дуже високим СС-ризиком, цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л спостерігався лише у 29,4% пацієнтів із ІХС та 18,9% із гострим коронарним синдромом (ГКС) (Gitt et al., 2017).

Якщо не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії статинами, рекомендована титрація дози препарату, а за її неефективності – призначення комбінованого лікування: статин + езетиміб або секвестранти жовчних кислот, або інгібітор PCSK9 (ESC/EAC, 2019). Але, як показують клінічні випробування, для пацієнтів високого СС-ризiku замість титрації дози статину кориснішим може бути додавання езетимібу до вихідної дози статину.

Дослідження АСТЕ

Розглянемо детальніше випробування АСТЕ, в якому оцінювали ефективність та безпеку додавання езетимібу до розувастатину порівняно з підвищенням дози розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та високим СС-ризиком (Bays et al., 2011).

Первинною метою дослідників було порівняння ефективності додавання езетимібу до розувастатину (5 або 10 мг) порівняно з подвоєнням дози розувастатину (із 5 до 10 мг/добу або з 10 до 20 мг/добу) щодо зниження ХС ЛПНЩ. До спостереження були залучені пацієнти з гіперхолестеринемією, високим та дуже високим ризиком розвитку ІХС, які не досягали рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого для лікування дорослих Національною освітньою програмою США з холестерину (NCEP АТР ІІІ), а саме <2,6 ммоль/л для осіб високого та дуже високого ризику без атеросклерозу судин та <1,8 ммоль/л для хворих дуже високого ризику з атеросклерозом судин.

Додатковими завданнями дослідження були порівняння ефективності терапії щодо зниження ХС ЛПНЩ залежно від стартової дози розувастатину, досягнення рекомендованого NCEP АТР ІІІ вмісту ХС ЛПНЩ <1,8 або <2,6 ммоль/л, зміна відносно вихідного значення рівня інших ліпідів, а також оцінка безпеки терапії.

Матеріали й методи

До мультицентрового (57 центрів у 10 країнах) рандомізованого подвійного сліпого у паралельних когортах дослідження ефективності та безпеки додавання езетимібу до розувастатину порівняно з титрацією дози розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та високим ризиком ІХС були включені чоловіки та жінки віком від 18 до 79 років. Це були пацієнти

з гіперхолестеринемією та високим ризиком ІХС (пацієнти із ≥ 2 факторами ризику, що відповідає 10-річному ризику розвитку ІХС за Фрамінгемською шкалою 10-20%), дуже високим ризиком ІХС без атеросклерозу судин (хворі з вірогідністю ІХС, еквівалентною такій при цукровому діабеті або ≥ 2 факторами ризику, що відповідає 10-річному ризику ІХС за Фрамінгемською шкалою >20%) або дуже високим ризиком ІХС за наявності атеросклерозу судин (пацієнти зі встановленим діагнозом ІХС або з імовірністю, еквівалентною такій при ІХС та інших атеросклеротичних захворюваннях – хворобах периферичних артерій, атеросклерозі аорти або сонних артерій).

До участі залучалися пацієнти, які приймали розувастатин у дозі 5 або 10 мг або інші гіполіпідемічні препарати протягом ≥ 6 тижнів до скринінгу або не отримували ані статинів, ані езетимібу впродовж 6 тижнів до скринінгу. В осіб із високим або дуже високим ризиком без атеросклерозу судин рівень ХС ЛПНЩ до рандомізації мав складати $\geq 2,6$, але $\leq 4,2$ ммоль/л. У хворих із високим ризиком ІХС та атеросклерозом судин вміст ХС ЛПНЩ мав бути $\geq 1,8$, але $\leq 4,2$ ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) натше – $< 3,9$ ммоль/л. Після включення у дослідження пацієнти у відкритому режимі отримували розувастатин у дозі 5 або 10 мг/добу протягом вступного періоду 4-5 тижнів залежно від СС-ризiku, поточного застосування ліпідемічних засобів та рівня ХС ЛПНЩ.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна концентрації ХС ЛПНЩ відносно вихідної, визначена для всіх учасників незалежно від доз препаратів. Вторинні кінцеві точки ефективності склалися з оцінки первинної для кожної групи окремо, а також частки осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого NCEP АТР ІІІ, серед усіх учасників незалежно від доз препаратів. Інші вторинні кінцеві точки включали відсоток осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого NCEP АТР ІІІ, для кожної групи окремо; пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л

Довідка «ЗУ»

Розувастатин – синтетичний статин 4-го покоління з максимальною серед статинів гіполіпідемічною активністю щодо ХС ЛПНЩ (–65%), доброю переносимістю та безпекою, зокрема при застосуванні високих доз (40 мг/добу) (Schuster, Fox, 2004). Розувастатин – відносно гідрофільна сполука, яка селективно поглинається клітинами печінки, де зберігає активність. Препарат має найдовший серед статинів період напіввиведення та мінімально метаболізується системою цитохрому Р450, результатом чого є відсутність у розувастатину значущих лікарських взаємодій.

Розувастатин викликає не тільки істотне зниження рівня ХС ЛПНЩ, але й зменшення на 10-35% рівня тригліцеридів і підвищення на 8-14% ХС ліпопротеїнів високої щільності (McKenney, 2005).

Препарат продемонстрував ефективність як у вторинній, так і в первинній профілактиці ССЗ. У дослідженні JUPITER призначення розувастатину пацієнтам із нормальним рівнем ХС ЛПНЩ, але із високим С-реактивного білка привело до зменшення відносного ризику розвитку інфаркту міокарда на 54%, інсульту – на 48%, потреби в ревааскуляризації – на 46%. На підставі цих даних FDA (США) та ЕМА (ЄС) затвердили нове на той час показання для застосування розувастатину – це первинна профілактика ССЗ (Schuster, Fox, 2004). Також розувастатин використовують для лікування пацієнтів високого та дуже високого СС-ризiku.

Виразний гіполіпідемічний ефект розувастатину особливо важливий для амбулаторної клінічної практики, оскільки дозволяє скоротити терміни титрації дози препарату, забезпечує швидше настання сприятливого клінічного ефекту, підвищує прихильність пацієнта до терапії (Бубнова, Семенова, 2010).

Довідка «ЗУ»

Езетиміб – представник класу гіполіпідемічних засобів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС і відповідних рослинних стеролів. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів NPC11L1, що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику. Езетиміб не впливає на абсорбцію тригліцеридів, жирних, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D.

Фармакокінетика. Езетиміб є перорально активним. Одночасний прийом їжі не впливає на його пероральну біодоступність. Після прийому внутрішньо езетиміб швидко всмоктується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного глюкуроніду. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід зв'язуються з білками плазми людини на 99,7 і 88-92% відповідно. Вони повільно виводяться із плазми крові у процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення обох речовин становить приблизно 22 год.

Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки й пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи доставку інтестинального ХС у печінку; статини знижують синтез ХС у печінці – разом ці механізми забезпечують його додаткове зменшення. Приймання езетимібу зі статинами ефективно знижує ризик виникнення СС-ускладнень у пацієнтів з ІХС та ГКС в анамнезі.

Таблиця. Зміни показників ліпідів та високочутливого СРБ на 6-му тижні від початку лікування						
Параметри	Відсоток змін від початку лікування*					
	когорта I старт терапії – Р 5 мг		когорта II старт терапії – Р 10 мг		об'єднаний аналіз	
	Р 5 мг + Ез 10 мг (n=98)	Р 10 мг (n=96)	Р 10 мг + Ез 10 мг (n=121)	Р 20 мг (n=121)	Всі Р 5, 10 мг + Ез 10 мг (n=219)	Всі Р 10, 20 мг (n=217)
ХС ЛПНЩ	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7
Загальний ХС	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9
не-ЛПВЩ	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2
ТГ	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2
Апо-В	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4
ХС ЛПВЩ	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7
Апо-АІ	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6
ЛПНЩ/ЛПВЩ	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2
Загальний ХС / ХС ЛПВЩ	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2
не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1
Апо-В/Апо-АІ	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2
Високочутливий СРБ	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0

Примітки: Р – розувастатин; Ез – езетиміб; Апо-АІ – аполіпопротеїн АІ; * середні значення, визначені методом найменших квадратів.

серед всіх учасників та для кожної групи окремо; зміну рівня інших ліпідів, ліпопротеїдів, С-реактивного білка (СРБ) для всіх учасників та для кожної групи окремо. Безпеку та переносимість оцінювали за всіма параметрами безпеки, які включали випадки побічної дії та дані лабораторних аналізів.

Результати

Із 440 пацієнтів, які відповідали всім критеріям та взяли участь у дослідженні, 197 (44,8%) отримували розувастатин у відкритому режимі у дозі 5 мг/добу та 243 (55,2%) – 10 мг/добу протягом 4-5 тижнів вступного періоду. Осіб, які приймали розувастатин у дозі 5 мг за вступний період (когорта I), рандомізували у групи, одна з яких застосовувала 5 мг розувастатину + 10 мг езетимібу, а в другій проводили титрацію стартової дози розувастатину до 10 мг. Хворих, які отримували розувастатин у дозі 10 мг впродовж вступного періоду (когорта II), рандомізували у групи, одна з яких використовувала 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу, а у другій проводили титрацію стартової дози розувастатину до 20 мг. Із 440 пацієнтів 68% мали дуже високий ризик ІХС та атеросклероз, 18% – дуже високий ризик без атеросклерозу та 15% – високий ризик. Комплаєнс був високим в усіх групах і в середньому складав 98,5%.

Додавання езетимібу по 10 мг до стартової дози розувастатину дозволило досягти суттєвішого зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж підвищення дози розувастатину як серед всіх пацієнтів (первинна кінцева точка),

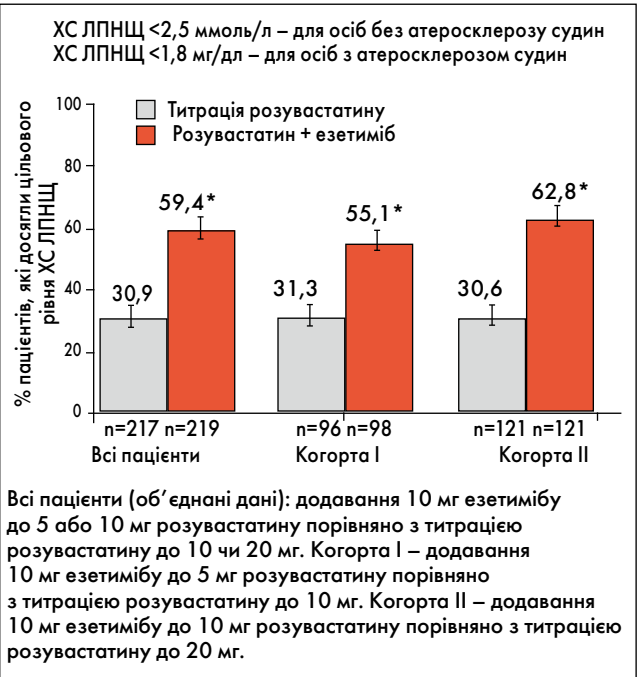


Рисунок. Досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ після 6 тижнів терапії

Примітки: * p<0,001.
Адаптовано за Bays et al., 2011.

Довідка «ЗУ»

На даний час на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено препарат **Розуліп®** компанії «Egis» (діюча речовина розувастатин в оптимальних дозах 10 і 20 мг). Крім того, нещодавно з'явився перший та єдиний на сьогодні комбінований препарат **Розуліп® Плюс**, до складу якого входять розувастатин та езетиміб у зручному дозуванні 10/10 і 20/10 мг.

так і окремо у когортах (вторинна кінцева точка). Аналіз об'єднаних даних показав значно вищий відсоток досягнень цільових рівнів ХС ЛПНЩ (<2,6 ммоль/л для пацієнтів високого та дуже високого ризику без атеросклерозу судин та <1,8 ммоль/л – дуже високого ризику з атеросклерозом судин) у разі додавання до стартової дози розувастатину езетимібу по 10 мг, ніж при титрації у бік збільшення дози розувастатину (рисунок). У когорті II (початкова доза розувастатину 10 мг) у групі 1 (у якій титрували дозу розувастатину до 20 мг) цільових рівнів ХС ЛПНЩ вдалося досягти у 30% хворих, тоді як в групі 2, де до розувастатину додавали езетиміб, аналогічний показник досяг рівня 62,8%.

Аналіз об'єднаних даних показав, що додавання 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину привело до суттєвішого зниження рівня ХС ЛПНЩ порівняно з титруванням доз розувастатину в обох когортах (-21% проти -5,7% відповідно). Крім того, в обох когортах було показано значніше зменшення рівня ТГ у групах розувастатину з езетимібом, ніж у тих, де проводили титрування доз розувастатину (-6,3% проти -3,2% відповідно).

Аналіз інших ліпідів показав суттєвіше зниження рівня загального ХС, ХС не-ЛПВЩ та Апо-В у групах пацієнтів, які приймали розувастатин + езетиміб, порівняно із тими, що отримували подвоєні дози розувастатину (таблиця). Терапевтичний ефект езетимібу при додаванні до стабільної дози 5 або 10 мг розувастатину порівняно зі збільшенням його дози загалом зберігався незалежно від віку, статі, раси, ризиків, вихідного рівня ХС ЛПНЩ та ТГ, наявності метаболічного синдрому / діабетичного статусу.

Всі дози розувастатину (10, 20 мг) та комбінації розувастатин (5, 10 мг) + езетиміб (10 мг) загалом добре переносилися протягом шести тижнів дослідження. Аналіз об'єднаних даних для розувастатину (5 та 10 мг) + езетимібу (10 мг), а також щодо підвищення дози розувастатину (10 та 20 мг) показав співставну частоту небажаних явищ. Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийманням препаратів, не спостерігалось.

Висновки

Згідно з результатами дослідження АСТЕ, зниження та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ було суттєвішим при додаванні 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину, ніж при збільшенні дози розувастатину вдвічі. Додаткове використання езетимібу разом із 5 або 10 мг розувастатину дозволило знизити рівень ХС ЛПНЩ на 21%. Подвоєння стартової дози розувастатину викликало зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на 6%. Зниження ХС ЛПНЩ спостерігалось незалежно від віку пацієнтів, статі, расової приналежності, ризиків, вихідних показників ХС ЛПНЩ, ТГ, наявності метаболічного синдрому / цукрового діабету.

Профілі безпеки та переносимості, що спостерігалися у дослідженні АСТЕ, були співставні для всіх варіантів лікування та відповідали описаним раніше для аналогічних за тривалістю курсів езетимібу та розувастатину. Серйозні побічні ефекти, пов'язані з прийманням препаратів, не спостерігалися, а частота реакцій з боку печінки, м'язів, ШКТ, шкіри була низькою та подібною до такої в інших випробуваннях комбінацій езетимібу зі статинами.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

- Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*
- У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*
- Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.
** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.
Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.
Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 271.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

НІТРО-МІК СПРЕЙ

Спрей сублінгвальний дозований
1 доза містить нітрогліцерину розведеного в перерахуванні на 100 % нітрогліцерин – 0,4 мг

ВІДПРАВТЕ ЖАБУ У ВІДПУСТКУ!



**Єдиний вітчизняний нітрогліцерин у формі спрею
для швидкого купірування нападу стенокардії**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Нітро-Мік спрей

Склад: діюча речовина: гліцерил тринітрат; 1 доза містить нітрогліцерину розведеного в перерахуванні на 100 % нітрогліцерин - 0,4 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96 %, вода очищена. **Фармакокінетика.** При сублінгвальному застосуванні нітрогліцерин швидко всмоктується з ротової порожнини і надходить безпосередньо у системний кровотік (ефект першого проходження через печінку виключається). Біодоступність має істотні між- та внутрішньо- індивідуальні відмінності і становить у середньому близько 39 %. Початок дії нітрогліцерину настає дуже швидко; ефект розвивається у межах 1-1,5 хвилини і триває протягом 30 хвилин. Максимальний рівень у плазмі крові досягається у межах 4 хвилин. При сублінгвальному застосуванні період напіввиведення нітрогліцерину становить майже 2,5-4,4 хвилини. Нітрогліцерин, який потрапив у кровотік, зв'язується з еритроцитами і накопичується у стінках судин, зв'язування з білками плазми крові майже 60 %. Основний шлях виведення – з сечею у вигляді метаболітів; менше 1 % застосовуваної дози виводиться у незміненому вигляді. **Показання:** лікування нападів стенокардії; профілактика нападів стенокардії; фізичне навантаження або емоційний стрес, які можуть спричинити напади стенокардії; ад'ювантна терапія у випадках, які потребують невідкладної допомоги, при гострій лівошлуночковій недостатності (серцева астма); зниження тиску при гострому інфаркті міокарда; запобігання спазмам коронарних судин, спричинених зондуванням серця, під час коронарографії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до активної речовини, інших похідних нітратів або до будь-якого компонента препарату; гостра судинна недостатність (шок, колапс); артеріальна гіпотензія (сistolічний АТ нижче 100 мм. рт. ст., діастолічний АТ нижче 60 мм рт. ст.); кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда з низьким тиском наповнення; лівошлуночкова недостатність з низьким тиском наповнення; стенокардія, спричинена гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією; констриктивний перикардит; тампонада порожнини перикарда; церебральна ішемія; закритокутова глаукома з високим внутрішньоочним тиском; брадикардія (менше 50 уд./хв); унаслідок впливу НІТРО-МІКу на метаболічний процес закису азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл) можуть потенціювати антигіпертензивні ефекти нітратів, тому їх сумісне застосування зі сполуками, що утворюють закис азоту, і нітратами протипоказане; підвищений внутрішньочерепний тиск (внаслідок травми голови чи крововиливу в мозок). **Упаковка:** по 15 мл у флаконах з розпилювачем у пацці з картону. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** ТОВ Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності:** Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, 33.

РП UA/2622/01/01 від 20.11.2014.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Інформацію надано скорочено. Перед призначенням треба ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Протокол действий при острой боли в груди

Цель данного протокола – обеспечить своевременную, последовательную, основанную на актуальных данных помощь пациентам, которые обратились с жалобами на острую боль в груди (нетравматическую). Если предполагается сердечно-сосудистая природа боли, необходимо предпринять соответствующие действия, провести наблюдение и уход. В некоторых случаях может потребоваться госпитализация больного в отделение интенсивной терапии для предоставления неотложной помощи. Рекомендации по оказанию своевременной помощи при острой боли в груди, описанные в протоколе, адаптированы с клинических рекомендаций NICE (2018).

При острой боли в груди в первую очередь важно обеспечить обезболивание и оценку тяжести ситуации у больного. Следует проверить такие показатели, как пульс, артериальное давление (АД), частота дыхания, насыщение (сатурацию) кислородом (SpO₂), провести срочный медицинский осмотр. Оценив ситуацию, необходимо сделать вывод относительно того, требуется ли пациенту неотложная помощь. На рисунке 1 представлен алгоритм действий при острой боли в груди.

При оценке состояния пациента важно оценить риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), а также других опасных для жизни факторов.

До прибытия скорой помощи и транспортировки больного в отделение необходимо продолжать мониторинг показателей жизнедеятельности, а также следить за эффективностью обезболивания.

Подробный протокол действий при боли в груди представлен на рисунке 2.

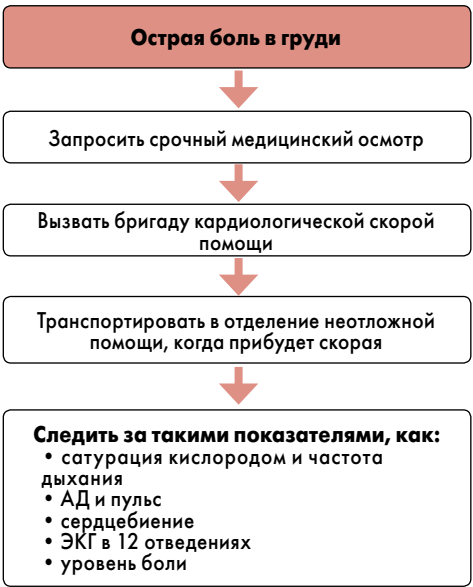


Рис. 1. Алгоритм действий при острой боли в груди (нетравматической)

Назначить пациенту		
Аспирин в дозе 300 мг единократно (если нет противопоказаний или аллергии) Следует проинструктировать пациента, что таблетку необходимо разжевать перед глотанием или предварительно растворить в воде	Кислород следует применять, только если SpO ₂ <94% Подавать высокий поток кислорода при помощи маски без ребризера Стремиться достичь уровня SpO ₂ 94-100% Если у пациента наблюдается хроническая обструктивная болезнь легких – 88-92%	Глицерил тринитрат необходимо назначать только при наличии письменного рецепта Распылить одну дозу спрея (400 мкг) под язык для ослабления боли в груди
Зафиксировать время приема (назначения)		

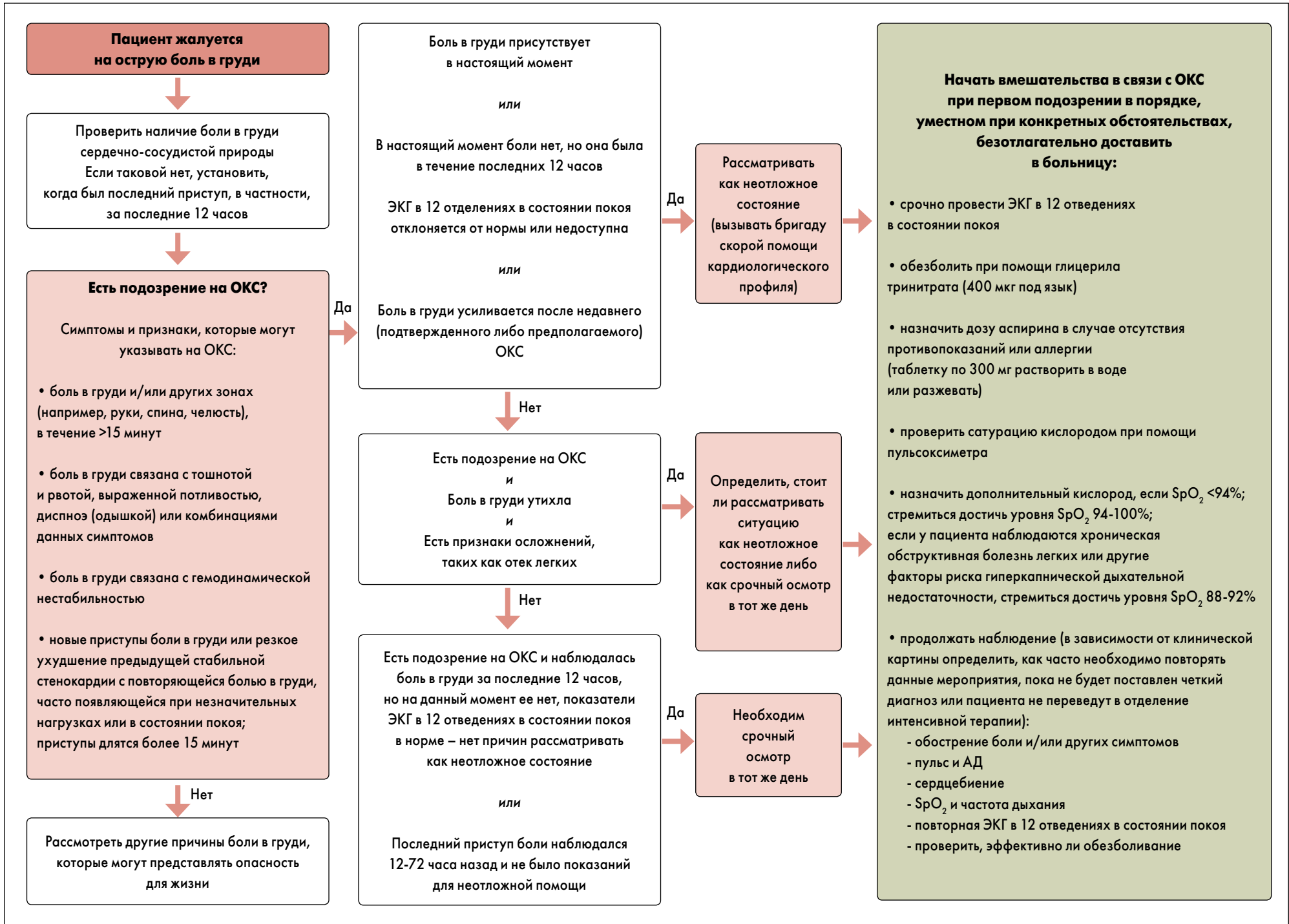


Рис. 2. Общий протокол действий при острой боли в груди (нетравматической)

Подготовила **Марьяна Павленко**

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpr.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

Корвітин® — нові можливості відомого препарату крізь призму досліджень

Згідно зі статистикою ВООЗ, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. В Україні ситуація подібна: за даними МОЗ, 67% летальних випадків відбувається через ССЗ. Саме тому лікарі, фармакологи, вчені продовжують пошук оптимальних шляхів лікування даної групи хвороб, ведуть активну роботу над новими препаратами, а також вивчають можливості лікарських засобів, що вже застосовуються у клінічній практиці та мають неабиякий багаж доказової бази.

Корвітин® (ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», Україна) — препарат, що вже тривалий час успішно використовують, зокрема, як кардіопротектор при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда (ІМ), гострій і хронічній серцевій недостатності (СН) для терапії та профілактики реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти, периферичних артерій тощо. До складу цього лікарського засобу входить комплекс кверцетину з повідомом. Кверцетин має властивості модулятора активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез оксиду азоту, протеїназ та ін. Кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторний ефект при ішемічному і реперфузійному ураженні міокарда. Крім того, він чинить антиоксидантну та імуномодуючу дію, зменшує вироблення цитотоксичного супероксидного аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їхньої активації. Кверцетин гальмує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8, відтак сприяє зменшенню об'єму некротизованого міокарда і посиленню репаративних процесів. Механізм захисної дії кверцетину пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та гальмуванням процесів тромбогенезу.

Кверцетин практично нетоксичний. Крім того, він сам чинить антикоагулянтний ефект, зокрема, може захищати міокард від шкідливої дії ацетальдегіду (Зупанець І.А. та співавт., 2011).

Клінічна доказова база препарату Корвітин®

Незважаючи на багатий клінічний досвід застосування препарату Корвітин®, продовжується вивчення його впливу на ті чи інші ланки патологічного процесу.

Так, у відкритому рандомізованому дослідженні, присвяченому оцінці переносимості та ефективності препарату Корвітин®, взяв участь 91 пацієнт із застійною СН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Пархоменко О.М., Кожухов С.М., 2014). Всі учасники проходили стаціонарне лікування. Пацієнтів розподілили на дві групи. Основна (n=62) складалася із двох підгруп: хворі першої підгрупи (n=28) отримували досліджуваний препарат Корвітин® у загальній курсовій дозі 8 г (16 флаконів) протягом п'яти діб; у другій підгрупі (n=34) Корвітин® призначали у загальній курсовій дозі 4,5 г (9 флаконів) упродовж того ж часу. Пацієнти основної групи, крім Корвітину, отримували стандартну терапію відповідно до рекомендацій щодо лікування осіб із застійною СН і систолічною дисфункцією ЛШ. Хворі контрольної групи (n=29) отримували лише стандартну терапію.

Кінцевими точками були:

- підвищення ФВ ЛШ;
- зменшення діастолічного об'єму порожнини ЛШ;
- зменшення суми балів комплексної оцінки клінічного стану пацієнтів згідно зі шкалою В.Ю. Мареева.

Безпеку і переносимість препарату Корвітин® оцінювали на основі суб'єктивних симптомів і об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій.

За отриманими результатами дослідники дійшли наступних висновків. Доведено вищу ефективність застосування препарату Корвітин® за кінцевими точками порівняно із групою стандартної терапії (p=0,034). Порівняльний клінічний і статистичний аналіз впливу обох лікувальних схем із препаратом Корвітин® і стандартної терапії показав: друга схема у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН є статистично значимо ефективною порівняно зі стандартною терапією (p<0,023). Відмінності ефективності між першою та другою підгрупами основної групи статистично незначущі за всіма аналізованими показниками (рисунок).

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні «ПРОТЕКТ» оцінюють ефективність і безпеку кверцетину

та його вплив на масу некрозу міокарда в пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на тлі стандартної терапії (включно з обов'язковим проведенням механічної або фармакологічної реперфузії) порівняно із застосуванням тільки стандартного лікування (Пархоменко О.М. та співавт., 2016). На даний час дослідження ще не завершено, проте цікавими є об'єктування та актуалізація призначення препарату Корвітин® в осіб із гострим ІМ.

Так, дослідники зазначають, що гострий початок захворювання і тимчасові обмеження в межах «терапевтичного вікна» для досягнення максимальної ефективності реперфузійної терапії складають патофізіологічну основу сучасних лікувальних стратегій, які підкреслюють необхідність ранніх втручань після розвитку симптомів. На сьогодні своєчасна реперфузія міокарда з використанням тромболітичної терапії або первинних черезшкірних коронарних втручань є наріжним каменем ведення пацієнтів із гострим ІМ зі стійким підйомом сегмента ST на електрокардіограмі (ЕКГ).

Разом із тим, як на межі зони порушеного кровопостачання в області інфарктзалежної коронарної артерії (ІЗКА) і здорової тканини, так і в самій зоні з погіршенням кровотоку частина кардіоміоцитів досить швидко пошкоджується, а частина клітин може гинути внаслідок розвитку, здавалося б, парадоксальної реакції — реперфузійного пошкодження. Після відновлення кровотоку в ІЗКА частина кардіоміоцитів на певний час втрачає повноцінну здатність до скорочення, розвивається контрактильна дисфункція міокарда в зоні реперфузії — так званий синдром оглушення. Чим раніше провести реваскуляризацію міокарда з відновленням тканинного кровотоку, тим менший остаточний некроз міокарда. Слід пам'ятати, що зворотною стороною синдрому реперфузії одним із проявів реперфузійного пошкодження ендотелію судин, особливо при відновленні кровотоку в пізні терміни після початку ГІМ, є пошкодження мікросудинного русла та його обструкція — так званий феномен невідновлення кровотоку — no-reflow.

Патофізіологічні механізми, які беруть участь у пошкодженні міокарда, ймовірно, полягають у тому, що набряк

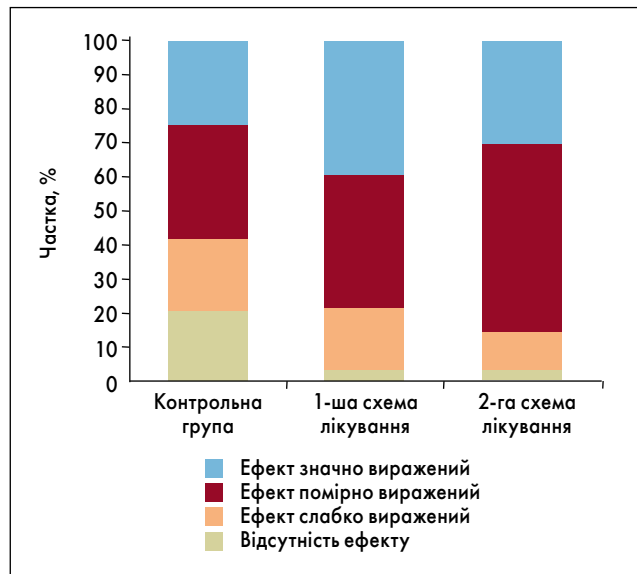


Рисунок. Графічна інтерпретація ефективності у групах (підгрупах)

Табл. 1. Рівень СРБ у пацієнтів з ІМ ПШ у динаміці 6 місяців лікування (М±σ)		
Показник	Кверцетин n=118	Базисна терапія n=90
СРП, г/л	18,2±4,3	17,9±5,1
СРП, г/л, 6 місяців	11,3±3,2*	15,6±4,1
Примітка: * Різниця щодо величини показника в динаміці лікування статистично значуща, p<0,05.		

Табл. 2. Частота серцево-судинних ускладнень в осіб з ІМ ПШ через 30,6 місяця спостереження залежно від терапії кверцетином у гострий період				
Показник	I група		II група	
	кверцетин, n=86	базисна терапія, n=69	кверцетин, n=32	базисна терапія, n=21
НС	23 (26,7%)	27 (39,1%)	4 (12,5%)	9 (42,8%)*
Повторний ІМ	5 (5,8%)	13 (18,8%)*	2 (6,25%)	5 (23,8%)
ГПМК	3 (3,5%)	6 (8,7%)	2 (6,25%)	2 (9,5%)
Смерть	5 (5,8%)	11 (15,9%)*	2 (6,25%)	7 (33,3%)*
СН	8 (7,9%)	14 (22,4%)*	3 (9,3%)	3 (14,3%)
Примітки: НС — нестабільна стенокардія; * різниця щодо величини показника порівняно з терапією кверцетином статистично значуща, p<0,05 (критерій χ² Пірсона).				

ендотелію судин, формування тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів у системі мікроциркуляції, транзиторне відкриття мітохондріальних пор, надлишкова продукція вільних радикалів кисню і внутрішньоклітинне кальцієве перевантаження можуть відповідати за реперфузійне пошкодження. Не можна виключати і такі чинники, як тромбоцитарне і нейтрофіл-опосередковане ушкодження міокарда, надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і системи комплементу. З метою профілактики та корекції пошкодження міокарда, що розвиваються в умовах ішемії та подальшої реперфузії, в експериментальних умовах протестовано чимало лікарських засобів, однак у багатоцентрових міжнародних рандомізованих клінічних дослідженнях ефективність даного підходу не підтверджено.

Було запропоновано концепцію захисту серця, яка дозволяє моделювати в організмі природні, ендогенні фізіологічні механізми захисту міокарда при його ішемії та реперфузії. Для реалізації цієї концепції був розроблений водорозчинний кверцетин (Корвітин®), який за своїми фармакодинамічними властивостями відповідає поставленим вимогам. На сьогодні, після завершення ряду багатоцентрових випробувань, Корвітин® успішно використовують для зменшення розміру некрозу і поліпшення перебігу гострого ІМ, гострої СН та ін.

На сучасному етапі запалення розглядається як один із провідних механізмів прогресування атеросклерозу та розвитку ГКС. У хворих на гострий ІМ відмічається збільшення кількості лейкоцитів у периферичній крові, а також підвищення концентрації цілого ряду білків гострої фази запалення: фібриногену, фактора фон Віллебранда, альбуміну, цитокінів, розчинних молекул адгезії та С-реактивного білка (СРБ). Останній є класичним протеїном гострої фази, який вивільняється у відповідь на тканинне ушкодження та відіграє самостійну патогенетичну роль у патогенезі атеросклерозу, дестабілізації атером та розвитку ІМ.

Окрім того, викликає зацікавлення дослідження впливу водорозчинної форми кверцетину на динаміку СРБ, перебіг гострого періоду ІМ та віддалений прогноз хворих на ІМ правого шлуночка (ПШ) на тлі Q-ІМ ЛШ (Целуйко В.Й. та співавт., 2017).

Учасники дослідження були розподілені на дві групи:

- перша група — 155 пацієнтів віком 64,11±2,78 року з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ задньої стінки ЛШ (33,5% жінок та 66,5% чоловіків);
- друга група — 83 пацієнти віком 68,1±3,29 року з ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЛШ циркулярної локалізації (35,8% жінок та 64,2% чоловіків).

Концентрацію СРБ у сироватці венозної крові визначали на другу добу ІМ ПШ та через шість місяців. У першій групі інфузію кверцетину в гострий період ІМ проводили 55,5% хворих, у другій — 60,4%. Стандартну терапію гострого ІМ у першій групі отримували 44,5% осіб, у другій — 39,6%. Загальний період спостереження склав 30,6±4,5 місяців, протягом якого оцінювали частоту розвитку СС-подій, зокрема, госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії та СН, повторних ІМ, гострих порушень мозкового кровообігу та смерті через ССЗ.

За результатами дослідження визначено, що застосування інфузії кверцетину в гострий період ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ супроводжувалося зменшенням кількості фатальних ускладнень, ранньої постінфарктної стенокардії, розвитку та прогресування гострої та хронічної СН. Призначення кверцетину в гострий період ІМ ПШ на тлі ІМ ЛШ різної локалізації асоціювалося з достовірним зниженням рівня СРБ через шість місяців спостереження та зменшенням ускладнень/смерті внаслідок ССЗ протягом 30,6 місяця амбулаторної реабілітації. Крім того, доведено, що рівень СРБ, визначений через шість місяців після ІМ ПШ, є додатковим прогностичним фактором ризику повторного ІМ, нестабільної стенокардії та ГПМК упродовж 30,6 місяця спостереження (табл. 1, 2).

Вельми цікавими є також результати дослідження нефропротекторного ефекту кверцетину у пацієнтів із ГКС з елевациєю сегмента ST після перкутанних коронарних втручань із використанням аналізу «випадок — контроль» (Шумаков О.В. та співавт., 2017). Науковці оцінювали вплив внутрішньовенної форми кверцетину на показники функції нирок та частоту розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у хворих на ГКС з елевациєю сегмента ST, яким проводили коронароангіографію із застосуванням рентгеноконтрастних агентів. Було підтверджено, що використання ін'єкційної форми кверцетину в пацієнтів у гострій фазі ІМ асоційоване з нижчою частотою розвитку ГПН на тлі подальшого введення рентгеноконтрастних агентів. Також терапія кверцетином пов'язана зі сприятливішим клінічним перебігом госпітального періоду ІМ.

Висновки

З огляду на вищевикладене, можна дійти висновку, що Корвітин® є ефективним патогенетичним засобом в інтенсивній терапії пацієнтів із ССЗ, зокрема гострим порушенням коронарного кровообігу та ІМ, гострою і хронічною СН. Даний препарат має сприятливий профіль безпеки, та, окрім основної дії, чинить протекторний вплив на нирки. Оптиміальне співвідношення ціна/якість забезпечує високий комплаєнс у хворих.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Доведений,
тривалий
і рівномірний
контроль АТ
24 години на добу*

Телміста® 24

телмісартан 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан 40 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг
телмісартан 80 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан 80 мг/гідрохлоротіазид 25 мг



Гарні новини щодня

Склад: Телміста: 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; Телміста Н: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; Телміста HD: 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду.

Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A07. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з: маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТХ C09D A07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкальціємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикемія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічною реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі в поодиноких випадках (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), а також спостерігалася гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчка, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астения, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судоми м'язів, міальгія, підвищення креатиніну в крові.

Спосіб застосування. Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних представників.

*АТ- артеріальний тиск

1. Parati G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010; 28:2177–83 2. 2. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan–amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187–193 3. Rus I. Final report. Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Tolura®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Tolucombi®) in patients with essential arterial hypertension (TANDEM). Data on file, Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2016.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015,
Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Л.А. Міщенко, д. мед. н., О.Г. Купчинська, д. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Телмісартан у лікуванні артеріальної гіпертензії: від фармакологічних особливостей до клінічних переваг

Однією із ключових мішеней у терапії артеріальної гіпертензії (АГ) є ренін-ангіотензинова система (РАС). Зважаючи на роль надмірної активації РАС у патогенезі АГ, у 60-70-х рр. XX ст. почалася розробка препаратів, здатних пригнічувати її активність.

Першим, у 1971 р., був синтезований конкурентний інгібітор АТ-рецепторів – саралазин, який не використовували у клінічній практиці з цілої низки причин (нетривала дія, часті непередбачувані ефекти у вигляді гіпо- чи гіпертензії, паренхеральний шлях уведення). У 1977 р. створений перший пероральний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) капторил, а з 1994 р. бере свій відлік історія блокаторів АТ₁-рецепторів ангіотензину II (БРА): був синтезований перший непептидний селективний АТ₁-блокатор лосартан. Сьогодні сімейство БРА налічує вісім препаратів, які ухвалені для використання у клінічній практиці. Вони різняться між собою за хімічною структурою, афінністю та конкурентністю до рецепторів ангіотензину II, наявністю активних метаболітів, типом екскреції, періодом напіввиведення, тож кожному із препаратів притаманні свої особливості дії.

Один з останніх представників БРА – телмісартан – вирізняється з-поміж інших препаратів цього класу певними властивостями, що зумовлюють його особливі сприятливі клінічні ефекти. Насамперед це стосується тривалого періоду напіввиведення телмісартану: він є найдовшим зі всіх БРА й сягає 24 год (рисунк) за рахунок найменшої швидкості напіврозпаду (0,0032/хв) та найбільшого часу напіврозпаду (213 хв).

Завдяки цьому забезпечується тривала дія препарату впродовж доби. Підтвердженням є високий показник пік/корити – відношення залишкового зниження артеріального тиску (АТ) до максимального ефекту, що становить 92 та 100% відповідно для систолічного й діастолічного АТ у разі застосування телмісартану в дозі 80 мг. Ефективний контроль АТ протягом доби при одноразовому прийомі підтверджується результатами численних клінічних досліджень, у яких телмісартан був ефективнішим за амлодипін, лосартан, валсартан, кандесартан і раміприл (PRISMA I та PRISMA II) у зниженні АТ в останні 6 год міждозового інтервалу, тобто в ранній ранковий період (Остроумова О.Д. і співавт., 2018). Ефективний контроль АТ у ранкові години є важливою потенційною складовою зниження ризику серцево-судинних ускладнень і раптової смерті, що суттєво зростає в цей період доби. За даними Фремінгемського дослідження, максимальний ризик раптової смерті припадає на період із 7:00 до 9:00; більшість інфарктів та інсультів розвиваються від 6:00 до 12:00 (Weber M.A. et al., 2004). У дослідженні K. Kario et al. (2003) був наочно продемонстрований негативний вплив високого ранкового приросту АТ на частоту «німих» інфарктів головного мозку (за даними МРТ) і ризик розвитку мозкового інсульту.

З огляду на останні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018), надзвичайно актуальним є використання подвійних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, починаючи зі старту терапії. Для лікування неускладненої АГ як перший крок пропонується застосовувати комбінації на основі блокаторів РАС (іАПФ або БРА) з тiazидними діуретиками чи антагоністами кальцію. Ефективність фіксованої комбінації телмісартану з гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) доведено в пацієнтів не тільки з неускладненою АГ, а й з ізольованою систолічною гіпертензією та цукровим діабетом (ЦД). За результатами дослідження ATHOS, комбінація телмісартану із ГХТЗ була ефективнішою за таку амлодипіну із ГХТЗ у хворих віком понад 60 років з ізольованою АГ. У дослідженні SMOOTH застосування комбінації телмісартану з ГХТЗ у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД та/або ожирінням було не тільки ефективним, але й безпечним, зокрема з точки зору розвитку метаболічних побічних ефектів.

Варто наголосити на здатності телмісартану до часткової активації рецепторів PPAR-γ. Їхня стимуляція сприяє поліпшенню вуглеводного обміну за рахунок збільшення чутливості тканин до інсуліну. Активність саме цих рецепторів лежить в основі дії тiazолідиндіонів – препаратів для лікування ЦД. Представниками цієї групи – розиглітазон і піоглітазон, є повними агоністами рецепторів PPAR-γ. Експериментальні дані позитивного впливу телмісартану на вуглеводний метаболізм підтверджені результатами численних клінічних випробувань. Метааналіз 33 рандомізованих досліджень, який охопив загалом 2033 пацієнти з АГ, підтвердив покращення вуглеводного метаболізму за рахунок збільшення чутливості тканин до інсуліну, про що свідчить зменшення концентрації інсуліну в крові на 11% і, як наслідок, зниження індексу інсулінорезистентності НОМА на 16% (Takagi H. et al., 2014). За даними метааналізу N. Suksomboon et al. (2012), який включав вісім досліджень,

телмісартан ефективніше за інші БРА знижує рівень глюкози натще та сприяє збільшенню концентрації адипонектину в пацієнтів із ЦД або інсулінорезистентністю. Застосування у цих хворих телмісартану в дозі 80 мг/добу приводить до зниження рівня інсуліну та зменшення інсулінорезистентності. Водночас виразний позитивний вплив на вуглеводний обмін є запорукою метаболічної «безпеки» при поєднаному застосуванні телмісартану із ГХТЗ у дозі 25 мг/добу, що іноді розцінюють як потенційно небезпечно щодо розвитку вуглеводного та ліпідного дисбалансу.

Ще однією важливою особливістю телмісартану з погляду безпеки застосування є структура молекули. Телмісартан – активна речовина, що не потребує метаболічної трансформації та не взаємодіє із системою цитохрому P450. Інтактність щодо цього цитохрому суттєво зменшує наслідки медикаментозних взаємодій, особливо в умовах коморбідності, як із точки зору впливу на ефективність, так і з позицій безпеки та зменшення ризику небажаних побічних явищ унаслідок медикаментозних взаємодій.

До переваг телмісартану також можна віднести шлях виділення з організму: елімінація відбувається майже повністю печінкою (97-99%), і лише 1-2% виводиться через нирки. Це дає можливість використовувати препарат у пацієнтів із порушеннями функції нирок, без додаткових ризиків, пов'язаних зі зменшенням їхньої фільтраційної функції. Високу ефективність і безпечність телмісартану в осіб із нирковою недостатністю, зокрема тяжкою (такою, що потребує програмного гемодіалізу), доведено в дослідженні ESPRIT, де препарат забезпечував істотне зниження АТ у пацієнтів із різними ступенями погіршення функціонального стану нирок. Телмісартан не виводиться при гемодіалізі, корекція дози препарату в таких хворих не потрібна. На сьогодні телмісартан є одним з основних лікарських засобів, які застосовують у пацієнтів з АГ і тяжкою нирковою недостатністю, що потребує проведення гемодіалізу.

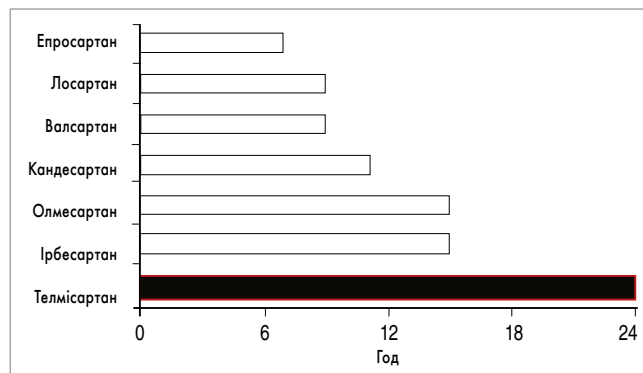


Рисунок. Період напіввиведення препаратів групи БРА

Зважаючи на шлях елімінації телмісартану, вивчення нефропротекторних властивостей цього БРА було предметом цілої низки випробувань. За даними дослідження DETAIL, телмісартан сприяв сповільненню розвитку нефропатії в пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу, не поступаючись еналаприлу. У випробуванні AMADEO за участю хворих на АГ, ЦД 2-го типу й нефропатію телмісартан був на 30% ефективніший за лосартан у регресі протеїнурії та мікроальбумінурії за зів'язаних показників АТ. У дослідженні INNOVATION у пацієнтів із ЦД за відсутності АГ телмісартан істотно зменшував мікроальбумінурію й уповільнював розвиток нефропатії. При цьому нефропротекторний ефект максимально проявлявся при застосуванні дози 80 мг/добу: досягнення нормоальбумінурії спостерігалось у 19,6% випадків, тоді як у разі використання 40 мг – у 15,5%. За даними дослідження TRANSCEND, на тлі прийому телмісартану порівняно із плацебо спостерігали зменшення мікроальбумінурії/протеїнурії, прогресування мікроальбумінурії у протеїнурію. Телмісартан проявляє дозозалежний не тільки антигіпертензивний, але й нефропротекторний ефект: збільшення дози від 40 до 80 мг сприяє суттєвішому зменшенню екскреції альбуміну із сечею, ніж додавання амлодипіну до 40 мг телмісартану. Метааналіз H. Takagi et al. (2013), що включав 20 досліджень, з яких 6 – із телмісартаном (ONTARGET, TRANSCEND, DETAIL, INNOVATION, AMADEO та VIVALDI), підтвердив здатність цього БРА ефективно зменшувати протеїнурію чи запобігати її прогресуванню. Телмісартан чинить більший ефект на зниження екскреції альбуміну/протеїну та відношення



Л.А. Міщенко



О.Г. Купчинська

альбуміну/протеїну до креатиніну сечі порівняно з іншими БРА на 20%, іАПФ – на 14% та іншими препаратами – на 40%.

Безперечно, органопротекторні ефекти телмісартану не обмежуються нефропротекцією. Позитивні нефро-, кардіо- та васкулопротекторні властивості цього препарату лежать в основі покращення прогнозу та попередження серцево-судинних хвороб.

Телмісартан – єдиний БРА, показаний для зниження ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із маніфестованими кардіоваскулярними захворюваннями або їхнім високим ризиком. У 2009 р. у США та Європі на підставі результатів дослідження ONTARGET було ухвалено особливе показання для застосування телмісартану – запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів із клінічними проявами ішемічної хвороби серця, перенесеним інсультом, ураженням периферичних артерій, ЦД з ураженням органів-мішеней. Підґрунтям до проведення цього дослідження стали результати випробування HOPE, в якому було продемонстровано зниження частоти кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів високого ризику на тлі лікування раміприлом, що у дослідженні ONTARGET виступав еталонним препаратом. Під спостереженням знаходилися 25 577 хворих високого ризику, котрим до стандартної терапії додавали телмісартан, раміприл або їхню комбінацію з метою вивчення впливу телмісартану на прогноз порівняно з раміприлом. Було встановлено, що телмісартан не поступається раміприлу щодо частоти розвитку комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація із приводу серцевої недостатності), проте співвідношення ефективності/переносимості було дещо кращим у групі телмісартану. Автори дійшли висновку, що телмісартан є ефективним препаратом для поліпшення прогнозу пацієнтів високого ризику, з хорошим профілем безпеки та переносимості. Слід зауважити, що кашель та епізоди артеріальної гіпотензії в групі телмісартану виникали рідше, ніж при застосуванні раміприлу.

У плацебо-контрольованому дослідженні TRANSCEND вивчали ефективність телмісартану в пацієнтів високого ризику з непереносимістю іАПФ. Було виявлено достовірно меншу частоту госпіталізацій через серцево-судинні причини, макрота мікроваскулярних подій, із протеїнурією включно, а також гіпертрофії лівого шлуночка. Крім того, поєднаний аналіз результатів TRANSCEND і PROFESS продемонстрував істотний ефект телмісартану в зниженні серцево-судинної смертності, частоти інфаркту міокарда й інсульту.

Отже, телмісартан є ефективним антигіпертензивним препаратом, який забезпечує надійний контроль АТ протягом доби та не втрачає свою ефективність у ранкові години. Доведені у численних масштабних клінічних дослідженнях органопротекторні властивості телмісартану та його переваги в лікуванні пацієнтів із ЦД, ураженням нирок, маніфестованими серцево-судинними захворюваннями дають змогу рекомендувати його для широкого кола осіб з АГ.

Окрім того, наявність на ринку фіксованої комбінації телмісартану із ГХТЗ виробництва компанії KRKA (Телміста) в широкому спектрі доз (телмісартан по 40 і 80 мг, ГХТЗ по 12,5 і 25 мг) задовольняє сучасним потребам і дає можливість індивідуально підійти до підбору дози у фіксованій комбінації для досягнення цільового АТ.

Список літератури знаходиться у редакції.

Важливе значення індексу згладжування в контролі артеріальної гіпертензії

Традиційне вимірювання артеріального тиску (АТ) в амбулаторних умовах досі використовують як «золотий стандарт» скринінгу, діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ). Однак АТ не є статичним показником – він змінюється залежно від серцевих скорочень, циркадного ритму, а також під впливом різних станів, зокрема порушення дихання вночі. Тож одноразове вимірювання АТ не є достатнім для адекватної оцінки ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, пов'язаної з АГ. Також важливо визначити варіабельність АТ. Саме варіабельність АТ, зокрема його виразніші циркадні (добові) коливання, асоціюється з підвищеною частотою розвитку кардіоваскулярних подій, випадків смерті та ураження органів-мішеней.

Ураження органів-мішеней при АГ вірогідно пов'язане із 24-годинним середнім АТ та його варіабельністю, тож лікування має бути спрямоване не тільки на зниження середнього АТ протягом доби, але й нормалізацію показників варіабельності АТ удень і вночі. Тому й ефективність антигіпертензивних препаратів дедалі частіше оцінюють на основі даних добового амбулаторного моніторингу АТ.

Нещодавні дослідження пацієнтів з АГ продемонстрували, що оцінювання й кількісні показники варіабельності АТ являють собою важливі прогностичні індикатори [2,3]. Виявлено, що істотнішу варіабельність АТ незалежно пов'язано з підвищенням ризику ураження органів-мішеней та серцево-судинною захворюваністю й смертністю [4, 5].

Останні рекомендації щодо лікування АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018) пропонують приділяти більшу увагу стабільності контролю АТ.

Окрім адекватного зниження середнього АТ, важливий контроль його варіабельності, адже це сприяє оптимальному кардіоваскулярному захисту пацієнтів з АГ [6].

Варіабельність АТ оцінюють і розраховують на основі аналізу показників 24-годинного моніторингу. Параметри самостійного контролю АТ та вимірювання в амбулаторних умовах, здійснювані з тривалішими інтервалами, використовують для визначення довгострокової варіабельності АТ [7]. Окремі дослідження продемонстрували, що варіабельність АТ прямо корелює з його показниками та, як наслідок, зазначена варіабельність набагато виразніша у пацієнтів з АГ, аніж в осіб із нормальним АТ. Також виявлено, що зниження середнього АТ призводить до пропорційного зменшення його варіабельності, тому використання антигіпертензивних засобів

тривалої дії може мати переваги саме з погляду контролю варіабельності АТ [8, 9].

Амбулаторний добовий моніторинг АТ має низку переваг, зокрема надання інформації про максимальний ефект антигіпертензивного засобу та загальну його тривалість. Ще ця методика дає змогу розрахувати так званий індекс згладжування (smoothness index), який враховує повний 24-годинний профіль АТ й увиразнює рівномірність антигіпертензивної дії різних препаратів.

Ефект антигіпертензивного засобу можна виміряти, вираховавши співвідношення між зниженням АТ безпосередньо перед прийомом наступної дози (тобто при мінімальній, залишковій концентрації в крові) й АТ тоді, коли ефект препарату є максимальним. Зазвичай це спостерігається через 2-8 годин після використання препарату (тобто при максимальній, піковій концентрації). Однак відношення залишкового антигіпертензивного до максимального ефекту (trough-peak ratio) не розглядають як оптимальний індикатор, бо є низка факторів, здатних впливати на наслідки (аномальний розподіл виміряних значень АТ, висока дисперсність результатів, надмірно високі або, навпаки, низькі показники АТ чи обмежена відтворюваність даних). Відношення залишкового до максимального ефекту розглядає два короткі сегменти 24-годинного профілю АТ. Як наслідок, дуже ймовірно, що зазначене відношення може відбивати радше спонтанні коливання АТ, аніж фактичний вплив лікування. Розглянуті вади оцінювання можна значною мірою нівелювати, якщо використовувати індекс згладжування (ІЗ) (рис. 1). Цей параметр враховує стандартні відхилення середнього щогодинного і середнього 24-годинного АТ; вище значення ІЗ відбиває більш стабільний антигіпертензивний ефект препарату.

ІЗ = середнє значення 24-год ΔАТ/СВΔАТ

Рис. 1. Розрахунок ІЗ

Примітка: СВΔАТ = стандартне відхилення середнього значення щогодинного зниження АТ, виміряного амбулаторно протягом 24 годин.

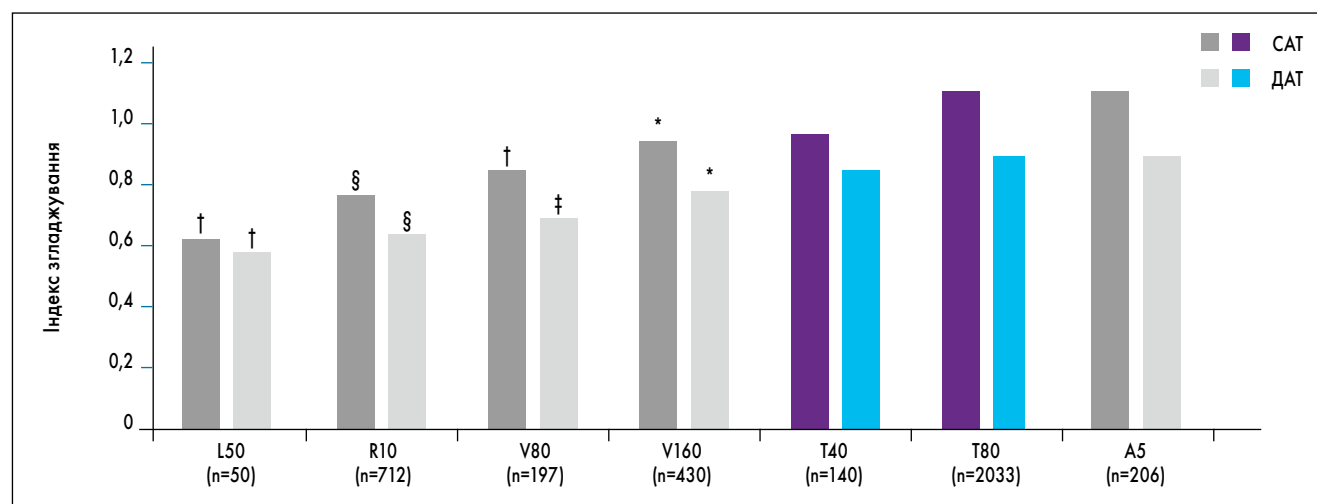


Рис. 2. ІЗ у різних антигіпертензивних препаратах

Примітки: * p < 0,05; † p < 0,01; ‡ p < 0,001; § p < 0,0001 порівняно з телмісартаном у дозі 80 мг.

САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск,

L50 – лозартан 50 мг, R10 – раміприл 10 мг, V80 – валсартан 80 мг,

V160 – валсартан 160 мг, T40 – телмісартан 40 мг, T80 – телмісартан 80 мг, A5 – амлодипін 5 мг.

Адаптовано за: Parati G. et al. // J Hypertens, 2010; <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e1150>.

Опублікований ще 2010 р. метааналіз даних із вивчення впливу лікарських засобів на ІЗ продемонстрував розбіжності між ефектом певних антигіпертензивних препаратів [10]. Цей метааналіз охоплював дані 5188 учасників досліджень, 65% з яких становили чоловіки. 3-поміж них 2033 пацієнти (39%) отримували монотерапію телмісартаном (80 мг), 712 приймали раміприл (10 мг), 206 – амлодипін (5 мг), 50 – лозартан (50 мг), 197 та 430 – валсартан (80 і 160 мг відповідно), 140 – телмісартан (40 мг), а 1260 хворих – комбінації лозартану, телмісартану чи валсартану з гідрохлортiazидом. Група плацебо налічувала 160 учасників.

Було продемонстровано, що ІЗ був вищим для систолічного АТ порівняно з діастолічним. Метааналіз показав, що телмісартан та амлодипін мають аналогічні ІЗ, котрі є вищими за ІЗ у лозартану, валсартану та раміприлу. Серед монопрепаратів найнижчий ІЗ мав лозартан. Телмісартан показав вищий ІЗ за раміприл та валсартан, причому телмісартан у дозі 80 мг та амлодипін по 5 мг мали найвищий ІЗ серед інших антигіпертензивних засобів (рис. 2) [10].

ІЗ був вищим у комбінованих препаратах, які містили гідрохлортiazид, порівняно з монотерапією і застосуванням плацебо.

ІЗ є клінічно значущим показником. Він корелює з регресією гіпертрофії лівого шлуночка під час антигіпертензивної терапії та є незалежним індикатором змін товщини стінки сонної артерії під час терапії.

Отже, наразі продемонстровано, що антигіпертензивні засоби, які мають вище значення ІЗ, забезпечують кращий кардіоваскулярний захист і запобігання ураженню органів-мішеней.

Література

- Chadachan V.M., Ye M.T., Tay J.C., Subramaniam K., Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice // Int J Gen Med. – 2018. – 11. – P. 241-254; <https://doi.org/10.2147/IJGM.S164903>.
- Parati G., Ochoa J.E., Lombardi C., Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability // Nat Rev Cardiol. – 2013. – 10 (3). – 143-155; <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>.
- Mancia G., Grassi G., Redon J., editors. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. – Abingdon: Taylor and Francis, 2008.
- Höcht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications // ISRN Hypertens. – 2013. – Vol. 2013, Article ID398485; <https://doi.org/10.5402/2013/398485>.
- Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression // Curr Hypertens Rep. – 2012. – 14 (5). – P. 421-431; <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0290-7>.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. – 2018. – 39 (33). – P. 3021-3104; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Chenniappan M. Blood pressure variability: assessment, prognostic significance and management // J Assoc Physicians India. – 2015. – 63 (5). – P. 47-53; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591145>.
- Mancia G., Ferrari A., Gregorini L., Parati G., Pomidossi G., Bertinieri G. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings // Circ Res. – 1983. – 53 (1). – P. 96-104; <https://doi.org/10.1161/01.RES.53.1.96>.
- Parati G., Ochoa J.E., Salvi P., Lombardi C., Bilo G. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes // Diabetes Care. – 2013. – 36, Suppl 2: S312-24; <https://doi.org/10.2337/dcS13-2043>.
- Parati G., Schumacher H., Bilo G., Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database // J Hypertens. – 2010. – 28 (11). – 2177-2183; <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e1150>.
- Parati G., Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination // Hypertens Res. – 2014. – 7 (3). – P. 187-193; <https://doi.org/10.1038/hr.2013.145>.

Підготувала **Ангела Томічева**

Електрокардіографічні синдроми та феномени: звертаємося до підручника

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією доктора медичних наук, професора О.Й. Жарінова, доктора медичних наук, професора Ю.А. Іваніва та кандидата медичних наук, доцента В.О. Куця. Пропонуємо вашій увазі розділ «Електрокардіографічні синдроми та феномени».

В електрокардіографії (ЕКГ) особливе місце належить діагностиці вроджених електричних хвороб («каналопатій»), асоційованих із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС). Деякі автори об'єднують ці стани термінами «синдроми РСС», або «успадковані аритмії». Використання вказаних понять свідчить про єдність виявів фенотипу (злаякісні шлуночкові аритмії і РСС) та роль обтяженої спадковості у їхньому виникненні незважаючи на суттєві відмінності етіологічних факторів. Серед каналопатій, які можуть призвести до РСС, найбільше значення мають природжений синдром подовженого інтервалу QT, синдром укороченого інтервалу QT, синдром Бругада і катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія (ШТ). На вказані хвороби, а також гіпертрофічну кардіоміопатію припадає більшість випадків РСС у підлітковому або молодому віці, зокрема у зв'язку із заняттями професійним спортом. Протягом останніх десятиліть з'явилася чимало нової інформації про ЕКГ-особливості каналопатій. Для лікаря функціональної діагностики важливо вміти розпізнавати ЕКГ-синдроми, асоційовані з підвищеним ризиком РСС, а також відрізнити їх від доброякісних феноменів, які можуть траплятися у здорових осіб. Наголосимо, що синдроми і феномени преекзитації шлуночків, що також можуть поєднуватися з підвищенням ризику життєво небезпечних аритмій серця, описано в попередньому розділі.

Причини та механізми виникнення РСС

В узгоджених рекомендаціях під раптовою смертю розуміють «нетравматичну неочікувану фатальну подію, яка трапляється протягом однієї години після початку симптомів у нібито здорової особи; якщо свідків події немає, визначення стосується випадків, коли в жертви не було ознак хвороби за 24 години до виникнення події». Окремо зазначено, що «РСС — це раптова смерть у пацієнта із природженою або набутою потенційно фатальною серцевою хворобою; або при автопсії виявлено серцеву чи судинну аномалію як причину події; або не виявлено очевидних екстракардіальних причин при посмертному дослідженні, що дає підстави думати про аритмію як імовірну причину смерті» (Priori S.G. et al., 2015). У багатьох випадках РСС є першим, але водночас фатальним виявом хвороби серця, і тому основним напрямом досліджень є пошук маркерів ризику і шляхів ефективної профілактики РСС.

РСС може виникати як при діагностованих раніше хворобах серця, так і в осіб, які до моменту смерті вважалися здоровими. На РСС припадає значна частка випадків смерті хворих на ішемічну хворобу серця або дилатаційну

кардіоміопатію. В пацієнтів із безсимптомною дисфункцією ЛШ у структурі причин смерті домінує саме РСС. Але майже у 12% випадків причина РСС залишається незрозумілою, оскільки при автопсії або після всебічного обстеження пацієнтів, які перенесли зупинку серця, не знаходять ознак структурного ураження серця. Відсоток хворих, які помирають раптово без очевидно-го захворювання серця, є найбільшим у молодому віці.

Основним безпосереднім механізмом РСС є шлуночкові тахіаритмії, переважно стійка мономорфна або (рідше) поліморфна ШТ із трансформацією у фібриляцію шлуночків (ФШ). Значно рідше (переважно у пацієнтів із тяжкими структурними ураженнями міокарда) до РСС призводять брадіаритмії, асистолія або електромеханічна дисоціація. Втім для здійснення стратифікації ризику та проведення профілактичних заходів важливо розуміти, що ШТ та/або ФШ можуть формуватися на тлі відмінних за своїм фенотипом патологічних станів. Їх найчастішою причиною є ішемічна хвороба серця або серцева недостатність, рідше спостерігаються природжені електричні та міокардіальні аритмогенні хвороби.

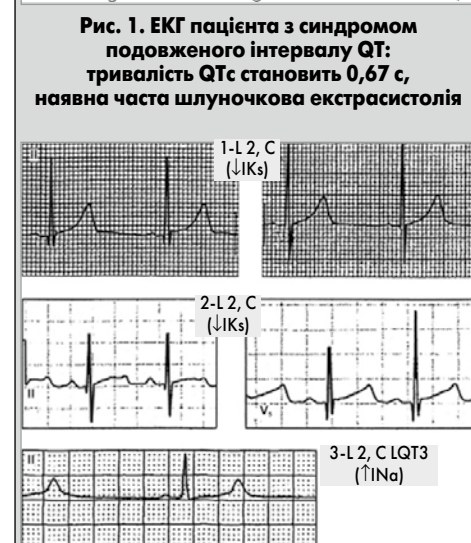
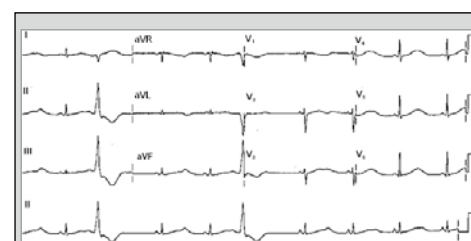
Синдром подовженого інтервалу QT

Особливою формою життєво небезпечних порушень серцевого ритму є поліморфні ШТ (типу «пірует»), які виникають у пацієнтів із природженим або набутим синдромом подовженого інтервалу QT. Перше повідомлення про вроджений синдром подовженого інтервалу QT зробили A. Jervell і F. Lange-Nielsen 1957 р. У кількох членів однієї сім'ї вони помітили поєднання нейро-сенсорної глухоноти, подовження інтервалу QT і РСС у молодому віці. У 1963 р. C. Romano, а в 1964 р. O. Ward повідомили про автосомно-домінантний характер успадковування подовження QT і РСС (без глухоноти), на відміну від автосомно-рецесивного типу синдрому Jervell — Lange-Nielsen. За різними даними, частота виявлення синдрому подовженого інтервалу QT становить від 1 на 2500 до 1 на 10 тис. осіб (Gussak I., Antzelevitch C., 2008). Таким чином, якщо в Україні щороку народжується до півмільйона дітей, серед них може бути 50-200 пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT і небезпечною РСС у молодому віці. Основними клінічними виявами є напади синкопе, судоми або РСС.

При пірует-тахікардії традиційні підходи до антиаритмічної терапії і кардіоверсія малоефективні, а усунення провокативного чинника можливе лише за набутого синдрому подовженого інтервалу QT.

У середньому природжений синдром подовженого інтервалу QT уперше виявляється у віці семи років, причому в одній третині пацієнтів наявний сімейний анамнез. Вроджений синдром подовженого інтервалу QT — це порушення реполяризації міокарда, яке виявляється тривалістю коригованого інтервалу QT більш ніж 440-460 мс (табл. 1, рис. 1), морфологічними змінами зубця Т і підвищенням ризику виникнення пірует-тахікардії (Fisch Ch., Knebel S.B., 2000). Виникнення такого синдрому пов'язують із мутаціями генів, які відповідають за функціонування калієвих, натрієвих або кальцієвих каналів у мембранах кардіоміоцитів. Описано принаймні 13 типів природженого синдрому подовженого інтервалу QT: п'ять із них зумовлені змінами протеїнів, які є компонентами калієвих каналів, один — натрієвих, а один — протеїну плазматичної мембрани анкірину В.

У пацієнтів із генетичними порушеннями, характерними для синдрому



Примітка: Адаптовано за Roden D.M., 2008.

Табл. 1. Порогові рівні інтервалу QTc (мс)

Вікові та гендерні категорії	Нормальний	Проміжний	Подовжений
Вік 1-15 років	<440	440-460	>460
Чоловіки	<430	430-450	>450
Жінки	<450	450-470	>470

Примітка: Адаптовано за Bayes de Luna A., 2011.



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

подовженого інтервалу QT, гетерогенними є як механізми формування аритмій, так і вияви фенотипу. Зокрема, 6-10% носіїв генетичних дефектів взагалі не мають подовження інтервалу QT, а десь у 6% пацієнтів пароксизми життєво небезпечних поліморфних ШТ або епізоди синкопе виникають на тлі нормального інтервалу QT у спокої (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009). Очевидно, провідним «пусковим» фактором нападів, що ведуть до РСС у осіб із синдромом подовженого інтервалу QT, є раптова активація симпатoadреналової системи. Напади часто починаються після сильного фізичного навантаження (зокрема плавання) чи психоемоційного збудження або, наприклад, після того, як у повній тиші голосно вмикається будильник. Утім при окремих генетичних варіантах синдрому подовженого інтервалу QT аритмії виникають у спокої або навіть під час сну (табл. 2). Крім того, різні генетичні варіанти синдрому можуть асоціюватися з різною графікою сегмента ST і зубця Т (рис. 2).

Ключові аспекти діагностики синдрому подовженого інтервалу QT: ретельне дослідження обставин виникнення клінічних симптомів, оцінка сімейного анамнезу, а також аналіз ЕКГ. У нормі тривалість коригованого інтервалу QT, оціненого за формулою Базетта, є <0,43 с у чоловіків і <0,45 с у жінок (див. табл. 1).

Якщо клінічна картина дозволяє припускати аритмічне походження нападів синкопе і наявне подовження коригованого інтервалу QT >460-500 мс, діагноз не викликає сумніву. Додаткове діагностичне значення можуть мати деякі інші ЕКГ-критерії: збільшення тривалості інтервалу від піку до моменту закінчення зубця Т >90 мс, великі негативні зубці Т/У, які передують злаякісним шлуночковим аритміям, синусова брадикардія. Наголосимо, що за відсутності характерних рис анамнезу і при нормальній тривалості інтервалу QT потреби у застосуванні додаткових методів діагностики і альтернативних

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

ЕКГ-критеріїв для заперечення синдрому подовженого інтервалу QT немає. В сумнівних випадках діагностичний пошук може передбачати навантажувальний тест з оцінкою змін тривалості інтервалу QT на тлі збільшення частоти серцевих скорочень, а також альтернації зубця Т. У розвинених країнах рутинно здійснюється генетичне тестування з метою виявлення найпоширеніших мутацій.

Оптимальне лікування синдрому подовженого інтервалу QT слід призначати після генетичного аналізу. Виявлення природженого синдрому подовженого інтервалу QT є підставою для заборони великих фізичних навантажень. Усім пацієнтам із таким синдромом, які перенесли зупинку серця і були успішно реанімовані, показано імплантацію автоматичного внутрішнього кардіовертера-дефібрилятора (АВКД). Очевидно, ці пристрої можуть бути рекомендовані також окремим пацієнтам із повторними епізодами синкопе або пірует-тахікардії, які не припиняються на тлі застосування β -адреноблокаторів, а також за наявності характерних клінічних симптомів у хворих із випадками РСС у молодому віці в родичів першого порядку.

Синдром укороченого інтервалу QT

У 2000 р. українець І. Гусак, який наразі працює у США, разом зі своїми колегами описав синдром РСС у поєднанні з тривалістю інтервалу QT <300 мс (рис. 3). Хвороба вкрай небезпечна у всіх вікових групах, зокрема в дітей у перші місяці життя. Даних про поширеність такого синдрому поки що немає. При цьому вже відомо, що скорочення тривалості потенціалу дії та інтервалу QT асоціюється з певними генетичними мутаціями в п'яти генах. Окрім укорочення інтервалу QT, спостерігаються відсутність сегмента ST і симетричні високі зубці Т у грудних відведеннях.

Для коректної діагностики цього синдрому важливо заперечити альтернативні причини зменшення тривалості QT, зокрема гіперкаліємію, гіпомагніємію, ацидоз, інтоксикацію серцевими глікозидами, застосування андрогенних анаболічних засобів тощо. Загалом синдром укороченого інтервалу QT діагностують за його тривалості ≤ 340 мс (Gussak I., Antzelevitch C., 2008). Слід також розглядати його наявність за тривалості QTc ≤ 360 мс та присутності одного або декількох таких станів, як-то підтверджена патогенна мутація, синдром укороченого інтервалу QT та РСС у віці до 40 років у сімейному анамнезі, перенесений епізод ШТ/ФШ з успішною реанімацією за відсутності структурної хвороби серця (Priori S.G. et al., 2015). Водночас у разі тривалості інтервалу QT <300 мс діагноз є безсумнівним.

Особам із синдромом укороченого інтервалу QT, в яких є симптоми небезпечних для життя аритмій серця, показано імплантацію АВКД. Частота рецидиву тяжкої аритмії становить 10% на рік. Пацієнтам, які відповідають вимогам для імплантації АВКД, але мають певні протипоказання або відмовляються від подібної процедури, може бути призначено терапію хінідином або соталолом, що, ймовірно, знизить частоту аритмічних подій (Priori S.G. et al., 2015).

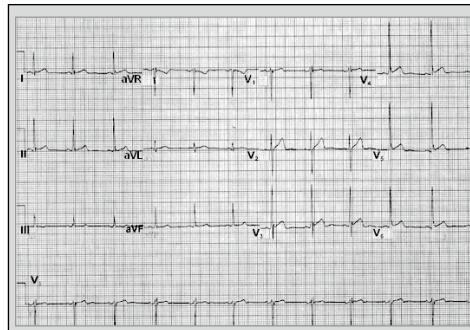


Рис. 3. ЕКГ пацієнта із синдромом укороченого інтервалу QT

Примітка: Адаптовано за Gussak I., Antzelevitch C., 2008.

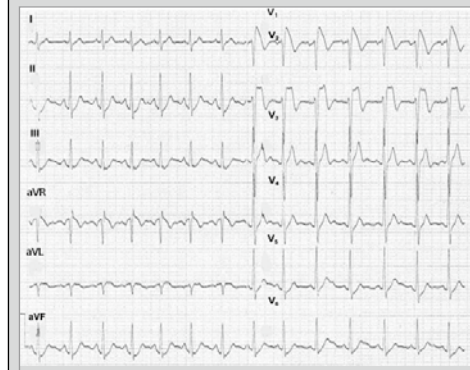


Рис. 4. Характерні зміни ЕКГ при синдромі Бругада

Доцільність застосування АВКД у безсимптомних осіб з обтяженим сімейним анамнезом на цей час залишається невизначеною.

Синдром Бругада

У 1992 р. брати Бругада описали новий синдром, який асоціюється з РСС у пацієнтів без структурної хвороби серця. Цей синдром характеризується особливим типом ЕКГ (псевдоблокада правої ніжки пучка Гіса, псевдоінфарктний підйом сегмента ST у відведеннях V_1 - V_3 , нерідко — атріовентрикулярна блокада I ступеня) сумісно з документованими епізодами стійкої ШТ чи ФШ, або сімейним анамнезом РСС у молодому віці (рис. 4). Автори повідомлення одразу запідозрили, що ця хвороба має успадкований характер. Іонні каналопатії призводять до розладів електричної функції серця і фатальних серцевих аритмій. Окрім вказаних характерних рис, синдром Бругада може поєднуватися з нападами синкопе незрозумілого походження, пароксизмами поліморфної ШТ, які припиняються спонтанно, тяжкими порушеннями дихання увісні (Gussak I., Antzelevitch C., 2008). При здійсненні інвазивного електрофізіологічного дослідження в таких пацієнтів нерідко індукується стійка ШТ. Наголосимо, що інколи зміни ЕКГ, характерні для синдрому Бругада, випадково виявляються в осіб без будь-яких клінічних ознак, характерних

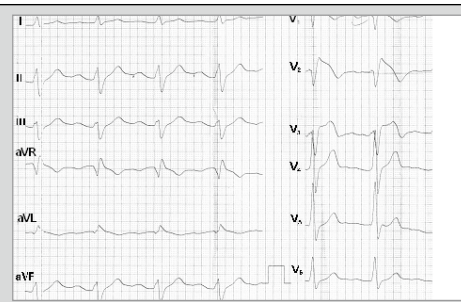


Рис. 5. Зміни ЕКГ в обстежуваного без клінічних проявів синдрому Бругада («бругадоподібна реполяризація»)

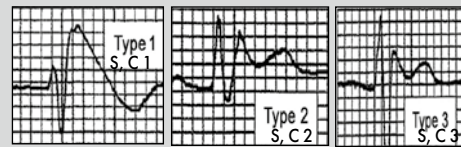


Рис. 6. ЕКГ-варіанти синдрому Бругада

Примітка: Адаптовано за Bhatia A. et al., 2012.

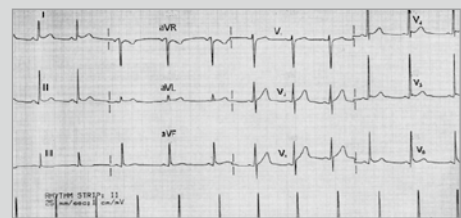


Рис. 7. Синдром ранньої реполяризації шлуночків

для нього (рис. 5). У таких випадках можна обмежитися динамічним спостереженням.

Синдром Бругада виявляють найчастіше в чоловіків, рідше — у жінок і в дитячому віці. У дітей, в яких хворий один із батьків, ймовірність його виявлення становить 50%. Випадки цього синдрому були зареєстровані у всьому світі, але особливо часто — в Японії та Південно-Східній Азії. За даними братів Бругада, РСС унаслідок цього синдрому в Європі та Північній Америці виникає приблизно в 1 на 10 тис. осіб на рік. У середньому РСС стається у віці 40 років. Події, зумовлені синдромом Бругада, переважно не пов'язані з фізичним навантаженням і можуть виникати під час відпочинку або сну. Провокативними чинниками є гарячка, надмірне споживання алкоголю та переїдання.

У пацієнтів із синдромом Бругада описані три варіанти змін сегмента ST і зубця Т (рис. 6). Ці зміни повинні реєструватися принаймні у двох правих грудних відведеннях. Класичний (перший) тип характеризується «псевдоблокадною» графікою ЕКГ. Він виявляється низхідною елевацией сегмента ST принаймні на 2 мм з інверсією зубця Т (графіка «склепіння» — *coved type*). Частота виявлення такої графіки відрізняється у різних народностей: від 0,16% у деяких азійських популяціях до 1 на 3 тис. осіб в європейських країнах.

При другому і третьому типах синдрому Бругада після початкового зниження сегмент ST переходить у позитивний зубець Т («сідловидна» графіка — *saddleback type*). Причому відмінність між цими типами визначається ступенем елевации сегмента ST: >1 мм для другого і <1 мм для третього. Втім при застосуванні фармакологічних проб із введенням антиаритмічних препаратів 1-го класу (аймалін, флекаїд, прокаїнамід) можлива конверсія ЕКГ другого або третього типу в класичний тип синдрому Бругада. У випадках, коли є підозра на даний синдром, такі зміни ЕКГ у відповідь на фармакологічну пробу можуть мати ключове значення для підтвердження діагнозу.

При розпізнанні синдрому Бругада здійснюють скринінгове обстеження всіх членів сім'ї. Обов'язково реєструють ЕКГ та здійснюють генетичний аналіз, а за необхідності — електрофізіологічне дослідження. Єдиний ефективний метод лікування — імплантація АВКД, який розпізнає аритмію та негайно припиняє її електричним розрядом. Процедура рекомендована пацієнтам із синдромом Бругада, які вижили після зупинки серця або мають документовану спонтанну стійку ШТ, а також хворим з ЕКГ-картиною I типу та непритомністю в анамнезі (Priori S.G. et al., 2015). На жаль, жоден з антиаритмічних препаратів не забезпечує адекватного захисту при цьому синдромі. Хінідин запропоновано як засіб для лікування «електричних штормів» у пацієнтів із синдромом Бругада, але немає даних, які підтвердили б його здатність знижувати ризик РСС (Priori S.G. et al., 2015). Якщо не імплантовано АВКД, 30% хворих помирають протягом трьох років після першого виникнення симптомів.

Ідіопатична фібриляція шлуночків

Якщо у пацієнта, реанімованого після зупинки серця внаслідок ФШ, не виявлено жодних змін структурно-функціонального стану міокарда та порушень ЕКГ, діагностують ідіопатичну ФШ. Подібно до інших каналопатій, перспектива досліджень її патогенезу пов'язана з виявленням генетичних маркерів РСС, а також структурних порушень на молекулярному рівні. У країнах Західної Європи і США з цією метою створено низку реєстрів для узагальнення даних тривалого спостереження за пацієнтами, реанімованими після ідіопатичної ФШ, яким імплантували АВКД.

Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія

Сімейна катехоламінергічна поліморфна ШТ — вроджена хвороба, яка характеризується зв'язком з адренергічною активацією. Злоякісні шлуночкові аритмії виникають у періоди емоційного або фізичного стресу. Зазвичай у пацієнтів із катехоламінергічною поліморфною ШТ немає ознак структурних змін міокарда і порушень ЕКГ у спокої. Хвороба трапляється рідко, і повноцінних епідеміологічних даних не існує. Нерідко катехоламінергічна поліморфна ШТ виявляється у кількох членів однієї сім'ї. Генетичні дослідження дозволили встановити зв'язок цієї злоякісної аритмії з порушеннями захоплення кальцію кардіоміоцитами, зумовленими генними мутаціями. Основа діагностики — особистий або сімейний анамнез випадків синкопе або РСС на тлі фізичного чи психоемоційного навантаження.

Табл. 2. Клініко-електрокардіографічні особливості різних варіантів синдрому подовженого інтервалу QT

Параметри	Синдром подовженого інтервалу QT		
	1-го типу	2-го типу	3-го типу
Обставини запуску аритмії	Стрес, плавання, пірнання	Стрес, раптовий шум	Спокій, сон
ЕКГ у спокої	Широкий Т	Низькоамплітудний, розщеплений Т	Довгий ізоелектричний ST
ЕКГ перед аритмією	Без паузи	Пауза	Не встановлено
Зміни QT при навантаженні	Відсутність скорочення	Нормальний	Надмірне скорочення
↓QT на тлі мексилетину	Ні	Ні	Так
Відповідь на β -адреноблокатори	Так	Менше, ніж при 1-му типі	Невизначена

Примітка: Адаптовано за Roden D.M., 2008.

Важливим діагностичним засобом є проба з фізичним навантаженням, чутливість якої для виявлення катехоламінергічної поліморфної ШТ становить до 80%. Нерідко спостерігають двоспрямовані шлуночкові екстрасистоли, які переходять у пробіжки або пароксизми двоспрямованої ШТ (Bayes de Luna A., 2011).

Перебіг катехоламінергічної поліморфної ШТ злоякісний. Хвороба часто виявляється вже у дитячому віці, на відміну від синдрому подовженого інтервалу QT і аритмогенної дисплазії правого шлуночка (ПШ), які можуть діагностуватися у підлітковому або дорослому віці. Важливе значення для її виявлення мають дані про наявність двоспрямованих шлуночкових екстрасистол при холтеровському моніторингуванні ЕКГ. Інколи виявляють також епізоди брадіаритмій. До досягнення віку 40 років помирають близько 50% хворих, які не отримують лікування. Усім пацієнтам із катехоламінергічною поліморфною ШТ рекомендовано лікування β-адреноблокаторами (можливо у комбінації з флекаїнідом), а також уникати спортивних змагань, фізичних і психо-емоційних навантажень (Priori S.G. et al., 2015). Якщо на тлі лікування β-адреноблокаторами продовжують виникати напади синкопе або індуковані навантаженнями аритмії, можна розглянути доцільність імплантації АВКД.

Синдром ранньої реполяризації шлуночків

Реполяризація шлуночків на ЕКГ відображається сегментом ST, зубцями T і U. Точка, де закінчується (повертається до ізолінії) зубець S і починається сегмент ST, називається точкою J.

У 1951 р. R. Grant et al. описали зазубрину на низхідній частині шлуночкового комплексу, переважно у середніх грудних відведеннях (V_2 - V_4). Автори назвали цю зазубрину «хвиля J» і пов'язали її з ранньою та швидкою реполяризацією шлуночків.

Рання реполяризація – це початок реполяризації в певній частині міокарда до закінчення деполаризації його інших ділянок. У пацієнтів із синдромом ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) виявляють підвищення точки J над ізолінією, елевацію сегмента ST із випуклістю донизу, високоамплітудні, гострі зубці T, синусову брадикардію. Протягом тривалого часу СРРШ розглядався виключно як варіант норми (рис. 7). Утім зміни розташування точки J порівняно з ізолінією можна спостерігати при різноманітних станах, таких як гіпотермія (зубці Осборна), гіперкальціємія, ваготонія, ішемія міокарда,

синдром Бругада. Останнім часом особливу увагу привертає можливий зв'язок окремих варіантів СРРШ із каналопатіями і РСС (Bastiaenen R., Behr E.R., 2012).

У загальній популяції поширеність СРРШ (під яким розуміють елевацію точки J у двох послідовних відведеннях принаймні на 0,1 мВ) оцінюють у 2-5%. Переважно СРРШ спостерігають у молодих осіб – частіше чоловіків, які займаються спортом. Використання суворіших критеріїв (підвищення точки J >0,2 мВ, наявність ознак СРРШ не лише у лівих грудних, а й у нижніх відведеннях) зменшує поширеність СРРШ до 0,3-0,8%. Можливе підвищення ризику РСС, зокрема внаслідок ідіопатичної ФШ, асоціюють із виразною елевацією точки J і сегмента ST у нижніх та/або лівих грудних відведеннях. Різні варіанти СРРШ пропонують позначати як «синдроми хвилі J» (Antzelevich C., Yan G.X., 2010) (табл. 3).

Вказаний аспект залишається предметом клініко-епідеміологічних і генетичних досліджень.

Виявлення наявності каналопатій є важливим завданням обстеження молодих пацієнтів із нападами серцебиття, зареєстрованими шлуночковими аритміями або синкопальними станами. Початок діагностичного пошуку полягає в ретельному аналізі скарг, зокрема обставин виникнення нападів синкопе. У пацієнтів із високою імовірністю небезпечних для життя шлуночкових аритмій показане застосування додаткових методів візуалізації серця (ехокардіографії, за необхідності – магнітно-резонансної візуалізації), навантажувального тесту, в окремих випадках – електрофізіологічного дослідження. Другий важливий напрям – детальний сімейний анамнез, особливо за наявності у близьких родичів випадків РСС у молодому віці. Третій елемент загального обстеження – пошук на ЕКГ ознак, які асоціюються з підвищеним ризиком РСС (подовженого або вкороченого коригованого інтервалу QT, змін комплексу QRS, характерних для синдрому Бругада та інших).

Серед засобів первинної та вторинної профілактики РСС найбільш ефективним є імплантація АВКД. В окремих ситуаціях корисним може бути додаткове застосування антиаритмічних препаратів, передусім аміодарону, соталолау і β-адреноблокаторів. Перспективи верифікації діагнозу успадкованих аритмічних синдромів значною мірою залежать від доступності сучасних медичних технологій, зокрема, можливості проведення генетичних досліджень.

Табл. 3. «Синдроми хвилі J»: подібні риси та відмінності						
Критерії	Вроджені				Набуті	
	СРРШ Тип I	СРРШ Тип II	СРРШ Тип III	синдром Бругада	ШТ/ФШ внаслідок ішемії	ШТ/ФШ внаслідок гіпотермії
Відведення зі змінами точки J або хвилі J	I, V_4 - V_6	Чітко не визначені	Нижні та інколи бічні відведення	V_1 - V_3	Будь-які з 12 відведень	Даних немає
Анатомічна локалізація порушень	Передньобічні відділи ЛШ	Нижня стінка ЛШ	Лівий і правий шлуночки	ПШ	ЛШ і ПШ	ЛШ і ПШ
Можливість запуску ФШ	Украй рідко Часта знахідка у здорових молодих людей і спортсменів	Підвищений ризик при елевації точки J >2 мм	Так імовірно, варіант синдрому Бругада	Так	Так	Так

Примітка: Адаптовано за Antzelevich C., Yan G.X., 2010.

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

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 ООО «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 «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

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 «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

.....



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНИЯ ЖИЗНЬ



- 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 лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтип захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної 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.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкоз. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

Фактори, пов'язані з тривалою терапією препаратом голіумаб у реальній медичній практиці: аналіз іспанського реєстру BIOBADASER

Ревматоїдний артрит (РА), аксіальний спондилоартрит (АксСА) та псоріатичний артрит (ПсА) є імуніопосередкованими ревматичними захворюваннями (ІОРЗ), що можуть призвести до появи виразного больового синдрому, пошкодження суглобів та втрати їхньої функції. Біологічна терапія зробила революцію в лікуванні ІОРЗ, а інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП-α) – клас біологічних препаратів, що найчастіше призначають для лікування даних патологій. Пропонуємо вашій увазі короткий огляд дослідження Hernandez et al. (2018), в якому автори оцінювали вплив інгібіторів ФНП-α, а саме голіумабу, впродовж п'яти років у пацієнтів із РА, АксСА або ПсА.

В автоімунному запальному процесі з-поміж проти-запальних цитокінів ключове значення має ФНП-α, що наділений запальною та імунорегуляторною активністю. ФНП-α сприяє деструкції суглобових поверхонь, бере активну участь у кістковому ремоделюванні, активує лімфоцити і проліферацію фібробластів, стимулює синтез простагландинів і матриксних металопротеїназ, зокрема колагеназу і простагландин Е2, активує остеокласти, регулює продукцію багатьох хемокинів.

Визнання важливої ролі ФНП-α в патогенезі ревматичних захворювань привело до розробки генно-інженерних біологічних препаратів – інгібіторів ФНП-α – моноклональних антитіл і розчинних рецепторів до цитокіну. Основною перевагою біологічної терапії є максимальна вибірковість впливу на імунну систему, що дозволяє усунути необхідну ланку в патогенетичному ланцюзі та при цьому не впливає на клітини інших органів і систем.

Одним із препаратів вибору інгібіторів ФНП-α є голіумаб (Сімпоні). Голіумаб – людське моноклональне антитіло, яке формує високоафінні стабільні комплекси з розчинними та трансмембранними біоактивними формами ФНП-α людини, що попереджає зв'язування ФНП-α із власними рецепторами. Зв'язування людського ФНП-α з голіумабом приводить до нейтралізації індукованої ФНП-α, експресії на поверхні клітин молекул адгезії Е-селектину, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1) та молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) ендотеліальними клітинами людини. *In vitro* ФНП-α-індукована секреція інтерлейкінів 6/8 та гранулоцито-макрофаго-колонієстимулювального фактора (GM-CSF) ендотеліальними клітинами людини також пригнічувалася голіумабом (Rossini et al., 2015).

Клінічну ефективність голіумабу (Сімпоні) підтверджено внаслідок 5-річного спостереження за хворими. Отримані результати показали високу ефективність препарату щодо пригнічення основних клінічних симптомів, зниження активності захворювання та зменшення швидкості рентгенологічного прогресування патологічного процесу (Deodhar et al., 2015; Keystone et al., 2016; Emery et al., 2016).

Коефіцієнт утримання на біологічному засобі (відсоток пацієнтів, які залишаються на лікуванні необхідний термін) пропорційний показникам загальної ефективності препарату. Ймовірність утримання на лікуванні голіумабом оцінювали, як і для будь-якого лікарського засобу групи інгібіторів ФНП-α. Протягом п'яти років у пацієнтів з АксСА, ПсА та РА були проаналізовані фактори, асоційовані з цими патологіями. Здійснено ретроспективний аналіз бази даних іспанського реєстру пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які отримують біологічні препарати (BIOBADASER).

BIOBADASER – це проект, ініційований Іспанським товариством ревматології (SER) 2001 р., під назвою «Іспанський реєстр побічних явищ біотерапії при ревматичних захворюваннях».

BIOBADASER включає дослідників із 35 університетських лікарень і представників іспанської системи охорони здоров'я. Пацієнтів вносять до реєстру дослідження, коли вони починають біологічну терапію, і надалі спостерігають за ними до припинення лікування. Реєстр також підтримується Іспанським агентством із лікарських засобів (AEMPS).

Матеріали й методи дослідження

У межах ретроспективного неінтервенційного дослідження був проведений аналіз бази даних BIOBADASER із зосередженням уваги на тривалій терапії голіумабом. Під спостереженням знаходилися дорослі пацієнти із центрів-учасників, які у той чи інший період лікування отримували голіумаб за затвердженими показаннями (РА, ПсА, АксСА, зокрема нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит та анкілозуючий спондиліт) і розпочали його ≥ 6 місяців до початку аналізу.

Основна мета дослідження полягала в оцінюванні ймовірності затримки прогресування процесу при застосуванні голіумабу протягом п'яти років після початку лікування. Основними змінними були дати початку (коли голіумаб вводили вперше після призначення) та припинення лікування.

Результати дослідження

На момент припинення збирання даних 353 пацієнти (середній вік – 52,2 року) відповідали критеріям включення: 162 – чоловіки (45,9%) та 191 – жінки (54,1%). Показання до призначення голіумабу склали: РА для 105 випадків (29,8%), АксСА – для 147 (41,6%) та ПсА – для 101 (28,6%). Середня тривалість захворювання на початку лікування препаратом становила вісім (міжквартильний діапазон – 2,8-15,0) років. Голіумаб був першим біологічним засобом у 40,1% випадків, другим – у 30,1% та третім – у 29,8%. Загалом найпоширенішими супутніми препаратами на момент початку терапії голіумабом були метотрексат (33,7%) та глюкокортикостероїди (26,0%).

Загальна ймовірність утримання на голіумабі протягом 1, 2, 3, 4 та 5 років становила 85,9% (95% довірчий інтервал 81,4-89,5%), 73,7% (67,1-79,1%), 68,5% (60,5-75,1%), 60,6% (50,2-69,5%) та 57,1% (44,9-67,5%) відповідно. Утримання було вищим за показаннями ($p=0,070$), але триваліше препарат приймали пацієнти, коли голіумаб використовували як перший біологічний засіб порівняно з пізнішими лініями терапії ($p<0,001$). Фактори, пов'язані з вищим рівнем утримання лікування голіумабом (регресія Кокса), застосовували як біологічне та супутнє лікування з метотрексатом першої лінії; потреба у кортикостероїдах була пов'язана з нижчим рівнем утримання.

За даними реєстру встановлено, що загальна ймовірність утримання на терапії голіумабом для пацієнтів із РА, АксСА або ПсА в умовах реальної медичної практики була високою як у короткостроковій (близько 86% після одного року), так і довгостроковій перспективі, із загальним рівнем утримання до 57% через п'ять років від початку лікування. Реальні дослідження доповнюють інформацію, встановлену під час довгострокових клінічних випробувань. Так, 5-річне утримання на голіумабі становило орієнтовно 70%, коли його застосовували як першу лінію біологічної терапії у пацієнтів із РА, АксСА або ПсА. Поточний аналіз не включав порівняння з іншими інгібіторами ФНП-α.

У поточному дослідженні регресійний аналіз підтвердив, що ймовірність продовження лікування голіумабом була вищою, коли він використовувався як лікування першої, аніж другої або третьої лінії. Крім того, концентрація голіумабу була нижчою у пацієнтів, які отримували супутні глюкокортикостероїди. Це узгоджується з даними інших випробувань, за якими потреба у цих препаратах може бути ознакою ризику зниження ефективності терапії (Souto et al., 2016).

Зведені описові статистичні дані були представлені як засоби зі стандартними відхиленнями. Вірогідність утримання лікування голіумабом оцінювали за допомогою аналізу виживання Каплана – Мейера (рис. 1, 2).

Висновки

Таким чином, низька імунігенність, хороша переносимість із незначним відсотком побічних ефектів, пов'язаних з ін'єкціями, та зручність застосування (дозування один раз на місяць, простий у використанні пристрій) пояснюють зростання частоти призначень голіумабу та схвальні відгуки пацієнтів.

Підготувала **Наталія Поваляшко**

З оригінальним текстом документа можна ознайомитися на сайті <https://biobadaser.ser.es>

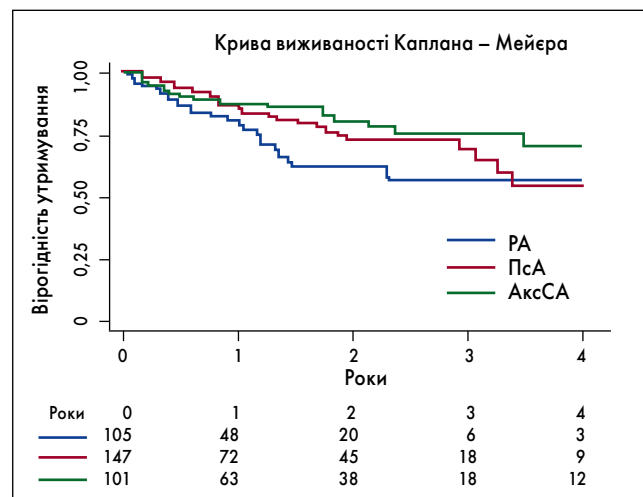


Рис. 1. Вірогідність утримання на лікуванні голіумабом за основним ІОРЗ

Примітка: логранковий критерій $p=0,070$.

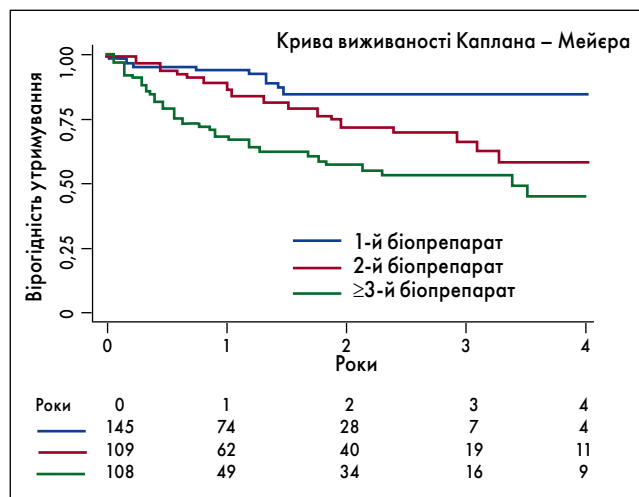


Рис. 2. Вірогідність утримання при застосуванні голіумабу відповідно до лінії терапії

Примітка: логранковий критерій $p<0,001$.

Индивидуальные подходы в терапии остеоартроза: теоретические предпосылки и клиническая практика

В марте текущего года состоялась научно-практическая конференция Ассоциации ревматологов Украины «Ревматические заболевания: модификация иммунного процесса». Среди докладов, прозвучавших на мероприятии, слушатели отметили выступление доктора медицинских наук, профессора, заведующего центром ревматологии и иммунобиологической терапии КУ «Запорожская областная клиническая больница», главного внештатного ревматолога Департамента здравоохранения ЗОГА Дмитрия Геннадьевича Рекалова. Его материалы отличаются глубокой информационной базой, практичностью, живостью. В этот раз Дмитрий Геннадьевич раскрыл тему современных тенденций терапии остеоартроза (ОА) сквозь призму клинического случая из реальной практики.

В начале своего выступления Д.Г. Рекалов обратился к статистике распространения ОА в мире. Действительно, это глобальная проблема, которая занимает 12-е место по частоте развития инвалидизации. С 2006 г. нетрудоспособность, связанная с возрастом, прогрессивно снижается, с ОА — неуклонно растет. Болезнь чаще встречается у женщин и резко увеличивается с возрастом (>50 лет).

Согласно системному анализу глобального исследования заболеваний (2016), больше всего пациентов в мире обращается за медицинской помощью в связи с поражением позвоночника и опорно-двигательного аппарата (ОДА). В Украине тенденции по заболеваемости ОДА не отличаются от мировых. В Евросоюзе 45% населения старше 45 лет ежегодно консультируются у врачей по поводу проблем, связанных с ОА (Jordan, 2013).

На такое положение вещей не могут не влиять социально-экономические факторы. Постиндустриальная эпоха связана с активным ростом экономики, благосостояния, комфорта. С одной стороны — это успешные тенденции, но с другой — малоподвижный образ жизни, погрешности в питании, стресс и многие другие факторы, которые, безусловно, накладывают отпечаток на рост и распространённость ОА (Wallace et al., 2017).

Что же такое ОА? В каких случаях целесообразно ставить этот диагноз?

Дмитрий Геннадьевич предложил определение, изложенное в рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) по ведению пациентов с ОА (2014). В данном документе ОА трактуется как заболевание, которое диагностируется у лиц от 45 лет и старше, характеризуется болевым синдромом в суставах, связанным с подвижностью и отсутствием утренней скованности, или ее продолжительность не превышает 30 минут.

Докладчик остановился на некоторых моментах патогенеза ОА, акцентируя, что в процесс ОА вовлечены все суставные структуры – экстраартикулярные ткани, мышцы, связки. Прогрессирующая дегенерация хряща и мениска, воспаление синовиальной оболочки и аномальное ремоделирование субхондральной кости приводят к склерозу. В пораженном хряще часто наблюдаются такие структурные изменения, как фибрилляции, трещины и на поздней стадии – воздействие на кость. Все эти процессы приводят к необратимым нарушениям (Pesesse et al., 2013).

Это сложное многофакторное заболевание, лечение которого требует, кроме всего прочего, взаимопонимания и доверия между пациентом и врачом. Но, как заметил профессор Рекалов, видение проблемы может сильно отличаться. На что сразу обращают внимание врачи? На патофизиологию,

морфологию, анатомические предпосылки. Что является приоритетом для пациента? В первую очередь, боль. Кроме того, больных беспокоят количество назначенных препаратов, их стоимость.

Таким образом, перед врачом стоит непростая задача: трансформировать понимание пациента о его патологии, лекарственных средствах и методах терапии. При этом – не забывать о проблеме, с которой обратился больной. То есть, подход к лечению ОА должен быть персонифицирован. Следует учитывать данные, которые характеризуют популяцию в целом. Нельзя не обращать внимания на патоморфологию и анатомию пациентов в различных возрастной период. Например, если в молодом возрасте отмечаются высокая мышечная масса и низкий процент жировой ткани, то в пожилом это соотношение будет обратным. И конечно же, больных нельзя вести одинаково, даже если проявления заболевания сходны.

В этом ключе, как анонсировалось ранее, Дмитрий Геннадьевич привел клинический случай из своей практики.

Клинический случай

Пациентка, 56 лет, с проявлениями ОА в коленных суставах (КС), поражением височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) с выраженным болевым синдромом.

Анамнез: больная — преподаватель по вокалу, то есть имеют место профессиональная нагрузка на ВНС и функциональные нарушения, ограничивающие повседневную активность и профессиональную деятельность.

Сопутствующая патология: артериальная гипертензия (АГ), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе. Недавно диагностировано транзиторное нарушение мозгового кровообращения, назначен ривароксабан, который в последствии отменен в связи с побочными эффектами (петешиальная сыпь). В настоящий момент принимает клопидогрель.

Объективно: незначительная деформация коленных суставов. Явления синовита отсутствуют.

Лабораторно: показатели общего анализа крови, С-реактивный белок, функция почек, печеночные пробы в пределах нормы.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии.

Консультация невролога: невралгия тройничного нерва исключена.

Лекарственная терапия: Мелоксикам в дозе 7,5-15 мг/сут с краткосрочным позитивным эффектом. Комбинированный медленнодействующий препарат для лечения пациентов с остеоартритом (SYSADOA) – глюкозамин сульфат + хондроитина сульфат с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). Прекращен из-за обострения язвенной болезни желудка. Локальная форма НПВП (диклофенак) – позитивное действие на ОА КС. Ипидокрина гидрохлорид в течение 14 дней без видимого эффекта.

Как видно из этого клинического случая (а он не единственный), врачи часто сталкиваются с проблемами лечения ОА, которые можно сгруппировать следующим образом:

1. Недостаточность либо избыточность терапии. При недостаточности не будет должного

эффекта, при большом количестве препаратов неизбежны побочные реакции, обострения сопутствующей патологии.

2. Приверженность терапии, стоимость, временные ориентиры.

3. *Отсутствие координации между специалистами.* ОА – многофакторная проблема, и па-

стали. Это — многофакторная проблема, и пациентов, как правило, ведет несколько специалистов. Часто врачи и больные сталкиваются с тем, что терапия несогласованна.

4. **Препараты выбора.** Сегодня существует множество рекомендаций по ведению больных ОА: специфические руководящие принципы



Д.Г. Рекалов

от ведущих мировых ревматологических сообществ, травматологические и междисциплинарные руководства, подходы, связанные с контролем боли. Некоторые лекарственные методики согласованы во всех рекомендациях. Другие же имеют противоречия: к примеру, сколько ведется споров о хондропротекторах, парацетамоле.

Докладчик напомнил об основной цели терапии — синовиальном воспалении. Традиционно, назначают НПВП, с прогрессированием заболевания схемы лечения меняются, усиливаются, но, к сожалению, несмотря на все усилия, частота тотального эндопротезирования (ТЭП), в частности коленных суставов, неуклонно растет. Только в США с 1991 по 2010 гг. ежегодные затраты на проведение ТЭП составили около 5 млрд долларов (Cram et al., 2012). Нередки также случаи повторного хирургического вмешательства (7%) (Losina et al., 2015). Это подталкивает специалистов постоянно искать новые подходы, решения.

В контексте представленного клинического случая Дмитрий Геннадьевич привел данные исследования, в котором оценивали эффект неомыляемых соединений сои и авокадо (ASU) на артралгии и ОА ВЧХ. Под наблюдением находилось 14 пациенток с указанным диагнозом, которые были рандомизированы в две группы: ASU и плацебо. В группе ASU назначали препарат Пиаскледин в стандартной дозировке (300 мг, 1 капсула в сутки) в течение четырех месяцев. Общий период наблюдения составил полгода. Спустя шесть месяцев у пациенток, принимавших Пиаскледин, было отмечено существенное снижение болевого синдрома, увеличение функциональной активности в пораженном суставе и улучшение качества жизни.

Был еще один важный аспект, на котором акцентировал внимание слушателей профессор Рекалов. Так, на фоне приема Пиаскледина снижалась необходимость приема НПВП (Catunda et al., 2016).

Схожий эффект отмечался в исследованиях Mahue et al. (1998), посвященных изучению ASU при сравнении с плацебо в лечении ОА КС и тазобедренного сустава. Наблюдение длилось около шести месяцев. После этого проводился двухмесячный контроль. Были представлены позитивные результаты в контексте уменьшения боли и улучшения функциональной активности в суставах.

Докладчик также представил результаты мета-анализа, в котором, в частности, изучали вопрос безопасности применения препарата ASU. В исследовании, включенных в метаанализ, приняли участие более 600 пациентов. Было показано, что Пиаסקледин, кроме доказанной эффективности, обладает хорошей переносимостью, что позволяет активно назначать такую терапию пациентам с сопутствующей патологией (Mahue et al., 1998; Blotman et al., 1997; Appelboom et al., Scand, 2001; Lequesne et al., 2002; Christensen et al., 2008).

Исходя из вышеизложенного и возвращаясь к клиническому случаю, пациентке был назначен Писаклидин в стандартной дозировке. Спустя полгода болевой синдром практически купирован, функциональная активность частично восстановлена.

В завершение своего выступления Дмитрий Геннадьевич суммировал:

1. Лечение ОА является сложной междисциплинарной проблемой, которая не имеет единственно верного решения.

2. Необходимо использовать различные терапевтические подходы к лечению ОА.

3. При выборе методики ведения пациента с ОА целесообразно учитывать не только науч-

с ОА целесообразно учитывать не только научные данные, но и собственный клинический опыт для разработки индивидуального плана лечения, согласованного с пациентом.

Подготвила **Наталья Нечипорук**

ПІАСКЛЕДИН® 300, ЕФЕКТИВНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ

- Унікальна композиція¹
- Зменшує біль²
- Покращує мобільність²
- Знижує супутнє споживання НПЗП³
- Уповільнює прогресування ОА⁴
- Хороший профіль безпеки⁵



«Я почуваюся краще»



1
капсула на добу
під час їжі¹

Р.П. МОЗ України № UA/131730101 від 30.11.2018

ПІАСКЛЕДИН® 300
300 мг неомілованих сполук авокадо і сої



ОА — НЕ ПРИВДІ ЗМІНЮВАТИ СВОЄ ЖИТТЯ

Стисла характеристика препарату
Склад лікарського засобу: офіційно зареєстровані торговельні назви та міжнародні загальні назви. **Форма випуску:** Капсули. **Фармакотерапевтична група:** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X26. **Показання для застосування:** Застосовується у ревматоїдній формі лікування дорослої симптоматичної лікування остеоартрити колінних суглобів. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за умов вагітності не проводились, тому застосування препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарат під час годування груддю, тому слід утримуватись від застосування препарат у цей період. **Застереження:** неможливо повністю виключити ризик порушення серцево-судинного об'єкту при застосуванні. Не має значення впливу на здатність керувати автомобілем чи працювати з іншими механізмами. **Дії:** Застосовують тільки дорослим. **Спосіб застосування та дози:** Застосовувати дорослим внутрішньо по 1 капсулі 1 раз на день після їди, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування:** Застосування дози вище, ніж прописано, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку травної системи. Високий вміст жиру в капсулах потребує уникати жирної їжі. **Побічні реакції:** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому животі живота та нудота. Залежно від вмісту жиру 1 капсула містить 1000 ккал. **Застереження:** при застосуванні препарат не рекомендується приймати алкоголь. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Необхідно попередити лікарів або фармацевтів про одностайний прийом інших лікарських засобів. **Піаскледин® 300** може взаємодіяти з антикоагулянтами або піддаватися їх впливу. **Упаковка:** По 15 капсул у ПВХ/опаківаному блистері, по 1 блистеру у картоні. **Категорія відпуску:** без рецепта. **Інформація про лікарський засіб:** **Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Кетхіамура для медичного застосування препарат «Піаскледин».
2. Mehu E, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum. 1998;41:81-91.
3. Ekman F, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rev Rhum (Engl Ed). 1997;64:825-34.
4. Mehu E, et al. Randomized, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascladin) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the EXQMS study. Ann Rheum Dis. 2014;73:376-84.
5. Christensen P, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:399-408.

LABORATOIRES EXPANSIENCE
1 place des Saisons – 92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE
Tél.: +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00
www.expanscience.com

Dileo
FARMA

044119, м. Київ,
вул. Ю. Іллєнка, 83-д, оф.404,
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27

С.Х. Тер-Вартаньян¹, к. мед. н., И.Ю. Головач², д. мед. н., профессор, Е.Д. Егудина¹, д. мед. н., профессор¹ Клиника современной ревматологии, г. Киев; ² Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

EULAR уполномочена заявить: обсуждение новых рекомендаций Европейской противоревматической лиги 2018 года по менеджменту пациентов с остеоартритом кисти

Остеоартрит суставов кисти (ОАСК) – часто встречающееся заболевание опорно-двигательного аппарата, распространенность которого резко повышается с возрастом [1]. ОАСК характеризуется болями в суставах кистей, скованностью, ограничением функции, уменьшением силы в кистях, затруднением сжатия, невозможностью выполнять повседневные манипуляции [2]. Такие симптомы, как боль, скованность и снижение функции кистей являются отличительными признаками заболевания и ухудшают качество жизни [3, 4]. Среди клинических проявлений ОАСК – разрастания костной ткани (остеофитоз) и деформации, иногда сопровождающиеся отеком мягких тканей [5].

Принято выделять три основных варианта ОАСК [6]:

- ОА межфаланговых суставов кистей – проксимальных (ПМФС) и дистальных (ДМФС), который может сопровождаться или не сопровождаться формированием узелков;
- ОА запястно-пястного сустава I пальца (I ЗППС, в англоязычной литературе – *basal thumb osteoarthritis*);
- эрозивный ОА.

Реже встречаются поражения пястно-фаланговых суставов кистей. Наиболее типичным объективным признаком ОА межфаланговых суставов кистей является формирование плотных на ощупь узелков, связанных с пролиферацией тканей в области ДМФС (узелки Гебердена) и ПМФС (узелки Бушара). Они могут длительное время оставаться безболезненными, но часто сопровождаются болью, парестезиями, скованностью и функциональной недостаточностью, а также вызывают косметические проблемы, особенно у женщин.

Первые рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) по менеджменту пациентов с ОАСК были опубликованы в 2007 г. [7]. В 2012 г. Американский колледж ревматологов (ACR) также представил рекомендации по ведению лиц с ОА кисти, бедренного и коленного суставов [8]. В 1990 г. были опубликованы классификационные критерии ОАСК, разработанные ACR, которые актуальны и сегодня.

Выделяют две группы суставов (по 10 в каждой), вовлечение которых наиболее типично для ОАСК. Первая обозначается как «10 избранных суставов». В эту группу входят ДМФС и ПМФС II и III пальцев, а также I ЗППС обеих кистей. Вторая включает все ДМФС. При этом ДМФС II и III пальцев входят как в первую, так и во вторую группу. В качестве признака, позволяющего исключить наличие воспалительного заболевания суставов, используется число припухших ПФС. Оно должно быть >3.

Диагноз ОАСК может быть подтвержден при выявлении у больного трех обязательных и одного дополнительного критериев:

- **обязательные критерии:** наличие боли или скованности в суставах кисти, плотных узелков в области ≥2 из 10 избранных суставов, число припухших ПФС <3;
- **дополнительные критерии:** наличие плотных узелков в области ДМФС (узелки Гебердена) и деформация ≥2 из 10 избранных суставов; выявление узелков Гебердена в области II и III ДМФС позволяет зафиксировать наличие сразу двух критериев (обязательного и дополнительного).

Долгое время ОАСК был «забытым заболеванием», что приводило к нехватке клинических исследований для создания рекомендаций, поэтому многие из предыдущих документов были основаны главным образом на мнении экспертов. Однако в последние годы ОАСК уделяется все больше внимания, появились новые данные по нескольким фармакологическим и нефармакологическим методам лечения: самообучению, образовательным программам, самопомощи, применению ортезов, прежде всего, на основании большого пальца, местным нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), пероральным глюкокортикоидам (ГК), различным типам внутрисуставной терапии и лечению с помощью синтетических и биологических болезнью-модифицирующих противоревматических препаратов (sDMARDs, bDMARDs), например гидроксихлорохина и ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). Эти более свежие данные представили новое понимание болезни и открыли неизвестные ранее

возможности лечения. Как результат изысканий – обновленные рекомендации EULAR (2018) для менеджмента пациентов с ОАСК.

Общие принципы

Основная цель менеджмента пациентов с ОАСК – контроль симптомов, таких как боль и скованность, оптимизирование функции суставов кистей с целью увеличения активности и улучшения качества жизни.

Лечение необходимо направлять на максимальное увеличение возможности участия больного во всех сферах жизни и активности, ее оптимизирование. Формулировки «оптимизирование» и «максимизирование» выбраны для отражения того, что менеджмент лиц с ОАСК должен быть более масштабным, чем просто стремление к приемлемому для пациента состоянию симптомов.

Всем больным следует предоставить информацию о характере, диагностике и течении заболевания, аспектах самоконтроля и самопомощи, целях и возможностях лечения, принципах защиты суставов и терапии хронической боли.

Образование считается одним из основных методов терапии лиц с ОАСК и должно быть предложено всем пациентам [4]. Больного важно ознакомить с информацией о характере патологии, существующих на сегодняшний день медикаментозных и немедикаментозных методах лечения, факторах риска и способах их коррекции. Лицам с хроническими жалобами, которые регулярно обращаются к врачу, предоставление сведений и образование следует сделать непрерывным процессом, включающим стимулирование, подкрепление и расширение знаний [9]. Врач должен объяснить, что ОА не является результатом исключительно старения и износа суставов, симптомы могут быть уменьшены, и важно противодействовать заболеванию [10].

Стратегии самоконтроля, используемые пациентами с ОАСК, продемонстрировали свою эффективность в ряде исследований. Результаты подтверждены несколькими систематическими обзорами, обобщающие данные которых касаются различных хронических скелетно-мышечных болевых синдромов, в том числе при ОАСК [11-13]. Тем не менее явные доказательства, подтверждающие эффективность и содержание предоставленной информации в образовательных программах именно по ОАСК, имеют незначительный вес.

Менеджмент пациентов с ОАСК должен быть индивидуализирован с учетом локализации и тяжести течения заболевания, а также наличия коморбидных состояний.

В предварительном опросе >75% медицинских работников было отмечено, что важными характеристиками пациента с ОАСК, являются: возраст, тип ведущих жалоб (боль или нарушение функции), механические факторы, его пожелания и ожидания, воспаление, тяжесть структурных повреждений и наличие эрозий [14]. В ходе опроса большинство специалистов сферы здравоохранения также поддерживали различные подходы к лечению в зависимости от локализации заболевания (особенно ОА I ЗППС) или подгруппы ОАСК (особенно эрозивного или «воспалительного» ОА). Хотя многие из этих факторов, как известно, являются детерминантами худшего исхода (например, наличие воспаления связано с прогрессированием заболевания), доказательные данные



С.Х. Тер-Вартаньян



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина

по эффективности лечения от модификации большинства из этих факторов отсутствуют [15, 16].

К числу факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ОАСК, относятся профессиональная нагрузка на кисть, наследственная предрасположенность, ожирение и гипермобильность. Действие некоторых из них может быть модифицировано. Однако пока нет убедительных данных о том, в какой степени такое вмешательство повлияет на течение болезни. На сегодняшний день существует дискуссия относительно того, изменит ли лечебное воздействие на модифицируемые факторы исходы патологии. Так, например, нет доказательств, что терапия воспаления снижает прогрессирование заболевания. Локализация ОАСК (2-4 пальцев по сравнению с большим), степень тяжести ОАСК (количество вовлеченных в патологический процесс суставов или острое их воспаление вследствие ОАСК) и наличие сопутствующих состояний – единственные аспекты, которые в настоящее время могут влиять на принятие решения о тактике лечения.

Принципы менеджмента ОАСК должны быть основаны на совместном решении пациента и медицинского работника.

Совместное принятие решений – подход, при котором медицинские работники и пациенты обмениваются информацией для достижения консенсуса относительно предпочтительной стратегии лечения, должен быть основой менеджмента лиц с ОАСК [17]. Этот всеобъемлющий принцип подразумевает, что при принятии решений по лечению заболевания важно учитывать не только наилучшие имеющиеся доказательные данные, но также пожелания и ожидания пациентов. Все зависит от установки и поддержания взаимоотношений между больным и медицинским работником, так называемого комплаенса обмена лучшими фактическими и доказательными данными для принятия обоснованного решения. Это относится ко всем этапам лечения, включая, например, постановку его цели, выбор наилучшей стратегии для ее достижения или рассмотрение других тактик, когда цель терапии не достигнута.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Оптимальный менеджмент ОАСК требует междисциплинарного подхода.

ОАСК является гетерогенным и хроническим заболеванием, приводящим к различным признакам и симптомам, в связи чем таким пациентам часто требуется многопрофильная помощь. Кроме того, в дополнение к нефармакологическим и фармакологическим методам лечения должно быть рассмотрено и оперативное вмешательство.

Медицинские специальности, занимающиеся менеджментом пациентов с ОАСК, охватывают семейного врача, ревматолога, специалиста по реабилитации, физиотерапевта, хирурга, ортопеда, что позволяет формировать так называемую междисциплинарную помощь [18]. В некоторых клиниках уже предоставлены структурированные междисциплинарные программы или интегрированные пути оказания помощи таким пациентам.

Однако доказательные данные в отношении положительного эффекта от комбинированных программ, включая образование, в настоящий момент отсутствуют [18, 19].

Рекомендации**Нефармакологические методы лечения****Каждому пациенту должны быть предложены обучение и тренинги в рамках эргономических принципов, стимуляция физической активности и использование вспомогательных устройств.**

Эти принципы являются важным аспектом менеджмента лиц с ОАСК, эффективность которых была доказана в исследованиях [19]. Ранее часто используемый термин «защита суставов», подразумевавший воздержание от движения и иммобилизацию суставов, в рекомендациях EULAR (2018) рассматривался целевой группой как устаревшая концепция и был заменен более четким указанием, что образование, обучение и движение с применением вспомогательных устройств является важной и широко используемой стратегией для улучшения состояния пациента с ОАСК. При этом акцентируется, что эта помощь может быть оказана любым специалистом в области здравоохранения (например, физиотерапевтом или квалифицированной медсестрой).

Для каждого пациента должны быть рассмотрены упражнения с целью улучшения функции и мышечной силы, а также уменьшения боли.

Хотя определенная физическая активность была одобрена в предыдущих рекомендациях EULAR (2007), в то время подтверждающие доказательные исследования этого нефармакологического подхода отсутствовали. За последние 10 лет проведено несколько испытаний, результаты которых обобщены в кокрановском обзоре [20]. Продemonстрировано, что упражнения для суставов кисти оказывают положительное влияние на самооценку боли, увеличение функции и силы захвата, уменьшение скованности и ригидности суставов. Обнаруженные эффекты характеризовались клинически значимым улучшением в отсутствии серьезных побочных эффектов. Тем не менее изученные вмешательства были гетерогенными, их эффективность варьировала в зависимости от упражнений в домашних условиях после одного сеанса обучения с инструктором до нескольких контролируемых занятий в неделю в течение нескольких недель, а также различались частота занятий, количество повторений и подходов в упражнениях и их тип (например, укрепление или растяжение). Кроме того, авторы обзора акцентировали, что положительные эффекты лечебной физкультуры и упражнений не удерживались при прекращении занятий.

Упражнения должны быть направлены на улучшение подвижности суставов, увеличение мышечной силы и стабильности основания большого пальца. Режимы упражнений, нацеленные на I ЗППС, отличаются от таковых для межфаланговых. Показаны упражнения, направленные на повышение силы мышц предплечий и расширение объема движений в суставах кисти. Они позволяют улучшить пинцетный хват и усилить сжатие кисти, а также способствуют стабилизации I ЗППС и увеличению объема движений.

Для пациентов с ОА основания большого пальца должны быть рассмотрены ортезы с целью облегчения симптомов.

Существуют ортезы для кисти, позволяющие стабилизировать пораженные суставы и существенно уменьшить

интенсивность боли. Наиболее широко применяются разные модификации ортезов для I ЗППС. После опубликования рекомендаций EULAR (2007) были проведены многочисленные исследования, посвященные эффекту ортезов, сравнению их действенности с обычным уходом или немедикаментозными видами лечения [21–25]. Получены доказательства положительного влияния использования ортезов на основание большого пальца в течение длительного периода (не менее трех месяцев), в большей степени для уменьшения боли, в меньшей — повышения функции. Не было отмечено увеличения мышечной силы сжатия и улучшения при применении ортезов в течение более коротких периодов. Таким образом, рекомендуется долгосрочное использование ортезов.

В рекомендациях EULAR (2007) было указано на целесообразность использования ортезов для «предотвращения/коррекции латеральной девиации и сгибательной контрактуры у пациентов с ОА основания большого пальца», но на сегодняшний день доказательства, подтверждающие влияние ортезов на эти деформации, отсутствуют. Нет рекомендаций и в отношении более эффективных типов ортезов (короткий/длинный, изготовленный на заказ или заводской, из неопрена, термопласта либо другого материала) и по длительности применения (например, днем, ночью или постоянно). Есть единичные исследования, демонстрирующие долгосрочные благоприятные эффекты при использовании длинных ортезов, изготовленных индивидуально из термопласта, который пациенты носили ежедневно, и выполненных на заказ, длинных ортезов из неопрена — их нужно носить ночью [23, 25].

Важно обращать внимание на применение именно правильно подобранного ортеза, предпочтительно на заказ, выполненного в специализированных медицинских центрах. Это улучшает приверженность больных и увеличивает шанс долгосрочного использования. Большинство исследований проводили при участии пациентов с ОА основания большого пальца, и только в одном изучали ночные ортезы для дистальных межфаланговых суставов, которые оказались неэффективными и поэтому не рекомендовались [26].

Таким образом, первый шаг при проведении менеджмента пациентов с ОАСК — сосредоточение на немедикаментозной терапии, которая может дополняться фармакологической и/или хирургической, хотя и не обязательно для всех лиц с ОА, а в зависимости от выраженности симптомов.

Фармакологические методы лечения**Местные методы лечения предпочтительнее системных по причинам безопасности.**

Локальные НПВП рекомендуются в качестве фармакологического лечения первой линии благодаря их достаточно высокому профилю безопасности по сравнению с пероральными анальгетиками, а также благоприятному влиянию на боль и функции [27–29]. Местное применение геля на основе диклофенака продемонстрировало уменьшение боли и улучшение функционирования через восемь недель применения по сравнению с плацебо [29]. Кроме того, местные НПВП демонстрируют облегчение боли, аналогичное приему пероральных НПВП [27]. Объединенные данные по безопасности рандомизированных клинических исследований, где сравнивали местный гель диклофенака с плацебо у лиц с ОА кисти и коленного сустава, показали одинаково меньшую частоту побочных эффектов в подгруппах пациентов с низким и высоким риском (возраст ≥ 65 лет, при коморбидной гипертензии, сахарном диабете 2-го типа, цереброваскулярных или сердечно-сосудистых заболеваниях) [30]. В настоящее время нет убедительных сведений о долгосрочных эффектах местных НПВП [31]. При поражении большего количества суставов системное фармакологическое воздействие является предпочтительным.

Еще одним рекомендуемым средством для местного применения является капсаицин. Это алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capsicum*. Он обеспечивает облегчение боли за счет раздражения, вызывая возбуждение сенсорных нервов и повышая чувствительность (воспринимается как жжение или зуд), что приводит к обратимой дегенерации нерва с последующим понижением его чувствительности. Однако применение такого лечения часто связано с местными побочными эффектами (ощущение жжения и покалывания) [32]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого испытания при участии 59 пациентов с ОАСК показывают, что местный капсаицин (0,025%) превосходит плацебо после

3 и 9 недель лечения [33]. Систематический обзор исследований данных лиц, страдающих от боли вследствие ОАСК и ревматоидного артрита, указывает на среднюю частоту ответа на лечение (~50% уменьшение боли) через 38 недель в группе с капсаицином по сравнению с таковой на плацебо (25%) [34].

Местное применение тепла целевая группа EULAR рассматривала как стратегию самопомощи, которую пациенты могут применять дома, при слабых и противоречивых данных о возможном положительном эффекте [35,36]. Поэтому использование тепла не было включено в отдельную рекомендацию. Холодные компрессы в случае воспаления во время обострения ОА могут также обеспечить симптоматическое облегчение, хотя исследования для ОАСК не проводились [37].

Оральные анальгетики, особенно НПВП, следует рассматривать для лечения ОАСК в течение ограниченного периода времени для облегчения симптомов.

В трех высококачественных исследованиях пероральные НПВП эффективно уменьшали боль и увеличивали функцию через 2–4 недели приема при ОАСК [38–40]. Однако хорошо известны побочные действия этих препаратов, особенно у пожилых людей. Рекомендовано назначать НПВП в наименьшей эффективной дозе в течение ограниченного периода времени (предпочтительно по требованию), с особым вниманием на соотношение риск/польза, особенно у пациентов с высоким риском нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы или почек.

Пациентам с ОАСК часто назначают парацетамол, однако, согласно данным исследований, эффективность его достаточно переменная.

Если раннее применение парацетамола считали безопасным вариантом лечения, то в последнее время, исходя из профиля риска и пользы, это утверждение было оспорено и привело к полемике о включении его в рекомендации по ОАСК [41]. В трех исследованиях изучали эффективность парацетамола в дозе 1000–3900 мг/сут при ОАСК [42–44]. Парацетамол не показал превосходство над плацебо или препаратом сравнения. В результате двух больших метаанализов данных пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов обнаружено небольшое влияние на боль с сомнительной клинической значимостью: применение парацетамола ассоциировалось с повышенным риском нарушения функции печени и кардиоваскулярных событий [45, 46]. Наблюдательные исследования в общей взрослой популяции обнаружили дозозависимый повышенный риск смертности, развития сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов при приеме препарата [47]. Парацетамол также является наиболее частой причиной лекарственного поражения печени, связанного в основном с непреднамеренной передозировкой.

Таким образом, эффективность парацетамола при ОАСК по-прежнему остается неопределенной и, вероятно, крайне сомнительной. Кроме того, этот препарат также имеет ряд побочных действий. Назначение парацетамола предпочтительно в течение ограниченного периода времени у отдельных пациентов при ОАСК, например, когда противопоказаны пероральные НПВП.

Трамадол (с/без парацетамола) также рассматривался целевой группой в качестве альтернативного орального анальгетика. Однако в настоящее время нет никаких доказательств о целесообразности его назначения больным ОАСК.

Хондроитина сульфат может использоваться у пациентов с ОАСК для облегчения боли и улучшения функции.

В комплексной терапии ОА также могут быть использованы медленнодействующие симптоматические средства — глюкозамин и хондроитина сульфат. По данным контролируемых испытаний, они достоверно превосходили по эффективности плацебо. Хондроитина сульфат и глюкозамин — одни из наиболее широко применяемых безрецептурных нутрицевтических препаратов для лечения ОА. В ряде исследований показано, что хондроитина сульфат проявляет достаточную эффективность в улучшении клинических симптомов при ОАСК [48–50]. Согласно плацебо-контролируемым испытаниям, есть доказательства по поводу структурно-модифицирующих эффектов хондроитина сульфата при ОАСК [51].

Хондроитина сульфат не предотвращал появление ОА в ранее интактных суставах. Однако у пациентов,

получавших препарат, наблюдали меньшее рентгенографическое прогрессирование, уменьшение симптомов и степени выраженности эрозий в течение двух лет приема, улучшение функции суставов кисти и силы сжатия по истечении шести месяцев непрерывного использования [51-53].

Таким образом, данные указывают на то, что хондроитина сульфат может быть эффективен в облегчении симптомов и снижении прогрессирования патологического процесса при ОАСК, в частности эрозий, хотя для окончательного заключения о его эффективности необходимы более качественные исследования. Плацебо-контролируемых испытаний глюкозамина у пациентов с ОАСК не проведено.

К симптоматическим лекарственным средствам медленного действия при остеоартрозе (SYSADOAs) также относят неомыляемые соединения авокадо и сои,

диацерин и внутрисуставную гиалуроновую кислоту (ВСГК). Однако доказательная база для этих препаратов пока весьма ограничена [54].

Стоит отметить 9 исследований, инициированных для изучения эффективности ВСГК при ОА I ЗППС, данные которых суммировались в систематическом обзоре [55]. Число инъекций варьировало от 1 до 5 в неделю; в большинстве испытаний лечение продолжалось шесть месяцев. В пяти открытых исследованиях установлено значительное уменьшение боли, в четырех – улучшение функции и в одном – силы захвата. В целом существует недостаточно данных для заключения об эффективности ВСГК для ОА основания большого пальца. Целевая группа согласилась с тем, что в настоящее время нет лекарственных средств с модифицирующими заболевание свойствами при ОАСК, и, следовательно, эти вещества также не должны рассматриваться как таковые для лечения.

Таблица. Обновление рекомендаций EULAR (2018) для менеджмента пациентов с ОА кисти				
Общие принципы				
		Уровень доказательности*	Класс рекомендации**	Уровень согласия
A	Основная задача лечения ОА заключается в контроле таких симптомов болезни, как боль и тугоподвижность, оптимизации функции рук, чтобы обеспечить максимальную физическую активность и лучшее качество жизни			9,7 (0,7)
B	Всем больным должна быть предоставлена информация о характере и течении заболевания, принципах самоуправления и возможных вариантах лечения			9,8 (0,8)
C	Тактику ведения пациентов с ОА при поражении суставов рук необходимо индивидуализировать с учетом локализации и тяжести поражения, наличия и особенностей сопутствующих заболеваний			9,9 (0,2)
D	В основе выбора методов лечения должно лежать совместное решение пациента и специалиста			9,6 (1,1)
E	Оптимальный менеджмент ОАСК требует междисциплинарного подхода. В дополнение к нефармакологическим и фармакологическим методам должно быть рассмотрено оперативное лечение			9,3 (1,2)
Рекомендации				
1	Каждому пациенту следует предлагать пройти обучение и программу тренировки по эргономическим принципам, стимуляции активности и использованию вспомогательных устройств	1b	A	9,3 (1,1)
2	Всем больным целесообразно рекомендовать физические упражнения для улучшения функции и мышечной силы, а также уменьшения боли	1a	A	9,1 (1,6)
3	Ортезы следует рекомендовать для облегчения симптомов при ОА суставов большого пальца. Рекомендуются их долгосрочное использование	1b	A	9,3 (1,0)
4	Локальные методы лечения предпочтительнее системного лечения по соображениям безопасности. Местное применение НПВП является методом выбора фармакологической терапии	1b	A	8,6 (1,8)
5	Оральные анальгетики, особенно НПВП, рекомендуются для применения в течение ограниченного периода времени с целью облегчения симптомов	1f	A	9,4 (0,9)
6	Хондроитин сульфат может использоваться для облегчения боли и улучшения функции суставов	1b	A	7,3 (2,7)
7	Внутрисуставные инъекции ГК обычно не должны использоваться у пациентов с ОА в области суставов рук, но при болях в области межфаланговых суставов их можно рассматривать в качестве метода лечения. Была выбрана формулировка «обычно не должны использоваться», поскольку эксперты признали, что в конкретных случаях, когда, например, имеются явные признаки воспаления, инъекция ГК может быть разумным вариантом терапии. Неизвестно, являются ли инъекции под контролем визуализации более полезными или безопасными, чем «слепые». Предпочтительно, чтобы инъекции в межфаланговые суставы выполнял ревматолог	1a-1b	A	7,9 (2,4)
8	Пациентам с ОА не следует назначать болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (базисные или биологические)	1a	A	8,8 (1,8)
9	Хирургические методы могут быть рекомендованы больным со структурными изменениями суставов, когда другие недостаточно эффективны для облегчения боли. Трапезиэктомия следует рассматривать как вариант лечения при ОА базального сустава большого пальца; при поражении межфаланговых может быть рекомендован артродез или артропластика	5	D	9,4 (1,4)
10	Долгосрочное наблюдение за пациентами следует адаптировать к их индивидуальным потребностям	5	D	9,5 (1,7)
Примечания: * 1a – систематический обзор РКИ; 1b – индивидуальное РКИ; 2a – систематический обзор когортных исследований; 2b – индивидуальное когортное исследование (включая низкого качества РКИ; например, <80% наблюдения); 3a – систематический обзор исследований типа случай – контроль; 3b – индивидуальное исследование случай – контроль; 4 – серия случаев (а также некачественные когортные и контрольные исследования); 5 – экспертное заключение (мнение) без явной критической оценки либо основанное на физиологии, стеновых исследованиях или «первых принципах». ** А – на основе последовательных данных уровня 1; В – основано на последовательных доказательствах уровня 2 или 3 или экстраполяциях данных уровня 1; С – основано на доказательствах уровня 4 или экстраполяции из доказательства уровня 2 или 3; D – основано на доказательствах уровня 5, непоследовательных или неокончательных исследованиях любого уровня.				

Внутрисуставные инъекции ГК, как правило, не следует использовать у пациентов с ОАСК, но можно рассматривать у таковых с болезненными межфаланговыми суставами.

Данные, подтверждающие положительный эффект внутрисуставных ГК по сравнению с плацебо у пациентов с ОА I ЗППС, отсутствуют [56]. Однако в исследовании лиц с болезненным ОА межфаланговых суставов внутрисуставные инъекции ГК были более эффективны, чем плацебо, для облегчения боли, увеличения движения и уменьшения периартикулярного отека [57]. Тем не менее динамика воспаления, по данным МРТ, была минимальной [58]. Результаты не подтвердились и при сонографии: положительного эффекта такой терапии в отношении гипертрофии синовио и воспаления не зафиксировано [59]. По мнению исследователей, необходимо уточнение противовоспалительного действия внутрисуставного использования ГК при ОАСК, особенно учитывая их влияние на развитие сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Целевая группа EULAR отметила, что в конкретных случаях, к примеру, при наличии явного воспаления суставов и выраженного болевого синдрома, инъекции ГК могут быть единственным терапевтическим вариантом. Однако доказательства, касающиеся конкретных подгрупп, которые могли бы извлечь пользу из внутрисуставного введения ГК, например, у пациентов с активным воспалением суставов вследствие обострения заболевания, отсутствуют. Таким образом, на сегодняшний день существует недостаточно данных для заключения об эффективности внутрисуставного введения ГК для лиц с ОАСК.

Пациенты с ОАСК не должны лечиться болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами.

Эта рекомендация была добавлена после проведения нескольких исследований, демонстрирующих недостаточную эффективность sDMARD/bDMARD. Есть данные о применении данной группы препаратов в клинической практике при тяжелых случаях воспалительного и эрозивного ОАСК. Испытания, в которых изучали действие гидроксихлорохина, различных ингибиторов ФНО, антител к интерлейкину 1, не продемонстрировали эффективность этих препаратов у пациентов с ОАСК [60-66]. Рандомизированные исследования по оценке влияния метотрексата, сульфасалазина или колхицина не проводили.

В нескольких работах изучали низкие дозы пероральных ГК (3-5 мг/сут), но полученные результаты достаточно противоречивы [58, 67]. В основной группе при сравнении с плацебо отмечали уменьшение боли и значительное улучшение функции, но, как и при внутрисуставном введении ГК, при выполнении инструментальных методов исследования (МРТ и УЗИ) не выявлено какого-либо положительного влияния ГК на синовиальную гипертрофию и признаки воспаления [58, 59]. Таким образом, эффективность системных ГК в качестве анальгетиков для пациентов с ОАСК неясна. Более того, воспалительные процессы как цель для лечения ГК требуют дальнейшего изучения.

Хирургическое лечение должно рассматриваться для пациентов с ОАСК с постоянными симптомами и структурными нарушениями, если другие методы лечения, включая нефармакологическую и фармакологическую терапию, не были достаточно эффективны для уменьшения боли и улучшения функции.

Для пациентов с ОА основания большого пальца используют трапезиэктомия, межфаланговых суставов – артродез или артропластику. Плацебо-контролируемые исследования этих методов лечения не проводили, и эта рекомендация основана на экспертном мнении. Обновленный кокрановский обзор доказательств хирургического вмешательства при ОА I ЗППС не выявил последовательных преимуществ определенной хирургической операции [68]. Осложнения, о которых сообщалось в испытаниях, включали боль, нестабильность, нервную дисфункцию, поверхностные раневые инфекции, ощущение натяжения сухожилия и хронический регионарный болевой синдром. Артропластика (как правило, силиконовые имплантаты) является предпочтительной хирургической техникой для проксимальных межфаланговых (ПМФ) суставов, за исключением второго, для которого лучше

Початок на стор. 47

рассмотреть артродез. Артродез рекомендован при ОА дистальных межфаланговых суставов. Важно, чтобы пациенты получали реабилитацию после операции. Остеотомия была исключена из рекомендаций как устаревший метод лечения ОА.

Долгосрочное врачебное наблюдение за пациентом с ОАСК должно быть адаптировано к его индивидуальным потребностям.

В связи с отсутствием доказательств экономической эффективности долгосрочного последующего наблюдения обоснованное заявление сделать невозможно. ОАСК является гетерогенным заболеванием, спектр симптомов и сопутствующих состояний у таких пациентов широко варьирует. Поэтому индивидуальные потребности больных, которые должны быть приняты во внимание при оценке необходимости последующего наблюдения, включают серьезность симптомов, наличие эрозий, использование фармакологической терапии, которая требует переоценки пожеланий и ожиданий пациента.

Обсуждалось, всегда ли длительное и непрерывное наблюдение показано для лиц с эрозивным ОАСК. Несмотря на доказательства того, что эти пациенты имеют значительное клиническое и структурное прогрессирование, целевая группа считает, что в настоящее время непрерывное диспансерное наблюдение не добавляет преимуществ их в ведении [69, 70]. Его цель, в отсутствие модифицирующего болезнь лечения, отличается от таковой при многих других ревматических заболеваниях. Диспансерное наблюдение, вероятно, увеличит приверженность к нефармакологическим методам терапии, таким как физические упражнения или ортезы, и обеспечит возможность ее коррекции (например, коррекция лечения ортезами, изменение режима дозирования или препаратов при фармакотерапии). Для большинства лиц с ОАСК стандартное рентгенологическое наблюдение бесполезно. Диспансерное же не обязательно должно проводиться только ревматологами, семейные врачи также должны участвовать в ведении таких больных. Семейные врачи в определенный момент болезни могут направить пациента обратно к ревматологу для дополнительных консультаций, однако этот пункт необходимо рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

Выводы

В таблице просуммированы общие принципы и рекомендации EULAR (2018) по менеджменту пациентов с ОАСК.

Руководящие принципы других крупных (международных) обществ, включая ACR (2012) и Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE) по менеджменту ОА фокусируются в основном на ОА крупных суставов (коленных и тазобедренных). Однако эти рекомендации нельзя экстраполировать на ОАСК из-за уникальной функциональности мелких суставов кистей по сравнению с крупными, данных об отличающихся факторах риска и даже патофизиологических механизмах ОАСК в отличие от ОА крупных суставов.

Рекомендации EULAR (2018) по ОАСК предназначены для всех медицинских работников, которые ведут пациентов с ОА. Поскольку ОАСК — распространенная патология, с которой сталкиваются различные поставщики медицинских услуг в сфере первичной и вторичной медицинской помощи, они актуальны не только для ревматологов, но и для семейных врачей, травматологов, хирургов-ортопедов, пластических хирургов, физиотерапевтов, а также реабилитационных врачей. Кроме того, эти рекомендации направлены на информирование пациентов об их заболевании для поддержки принятия общих решений с врачом. Другими целевыми заинтересованными сторонами являются фармацевтическая промышленность и компании медицинского страхования. Отсутствуют доказательства оптимальной систематической реализации, и это было подчеркнуто в программе исследований. Хотя между первым набором рекомендаций и текущим обновлением прошел относительно большой период, ожидается, что следующее обновление может потребоваться раньше, ведь данные о менеджменте пациентов с ОАСК расширяются. Достижения в изучении патофизиологии ОАСК, а также получение результатов рандомизированных клинических исследований по поводу методов лечения увеличивают вероятность поиска новых терапевтических вариантов.

Литература

1. Branco J.C., Rodrigues A.M., Gouveia N. et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey // RMD Open. — 2016. — Vol. 2. — P. 000166.
2. Michon M. Assessing health-related quality of life in hand osteoarthritis: a literature review / M. Michon, E. Maheu, F. Berenbaum // Ann Rheum Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 921-928.
3. Slatkowsky-Christensen B., Mowinckel P., Loge J.H. et al. Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 57. — P. 1404-1409.
4. Kwok W.Y., Vliet Vlieland T.P., Rosendaal F.R. et al. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis // Ann Rheum Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 334-336.
5. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT / Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., et al. // Ann Rheum Dis. — 2009. — Vol. 68. — P. 8-17.
6. Bijsterbosch J., Watt I., Meulenbelt I. et al. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years // Ann Rheum Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 68-73.
7. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. // Ann Rheum Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 377-388.
8. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. // Arthritis Care Res. — 2012. — Vol. 64. — P. 465-474.
9. Stukstette M.J., Dekker J., den Broeder A.A. et al. No evidence for the effectiveness of a multidisciplinary group based treatment program in patients with osteoarthritis of hands on the short term; results of a randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. — 2013. — Vol. 21. — P. 901-190.
10. Oppong R., Jowett S., Nicholls E. et al. Joint protection and hand exercises for hand osteoarthritis: an economic evaluation comparing methods for the analysis of factorial trials // Rheumatology. — 2015. — Vol. 54. — P. 876-883.
11. Hand management osteoarthritis. / I. Kjeker, S. Darre, B. Slatkowsky-Cristensen, et al. // Scand J Occup Ther. — 2013. — Vol. 20. — P. 29-36.
12. Chodosh J., Morton S.C., Mojica W. et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults // Ann Intern Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 427-438.
13. Du S., Yuan C., Xiao X. et al. Self-management programs for chronic musculoskeletal pain conditions: a systematic review and meta-analysis // Patient Educ Couns. — 2011. — Vol. 85. — P. 299-310.
14. Research in hand osteoarthritis: time for reappraisal and demand for new strategies. An opinion paper. / Kloppenburg M., Stamm T., Watt I. et al. // Ann Rheum Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 1157-1161.
15. Damman W., Liu R., Bloem J.L. et al. Bone marrow lesions and synovitis on MRI associate with radiographic progression after 2 years in hand osteoarthritis // Ann Rheum Dis. — 2017. — Vol. 76. — P. 214-217.
16. Report from the OMERACT Hand Osteoarthritis Working Group: set of core domains and preliminary set of instruments for use in clinical trials and observational studies / Kloppenburg M., Byesen P., Visser A.W. et al. // J Rheumatol. — 2015. — Vol. 42. — P. 2190-2197.
17. Legare F. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice / Legare F., Witteman H.O. // Health Aff. — 2013. — Vol. 32. — P. 276-284.
18. Stukstette M.J., Dekker J., den Broeder A.A. et al. No evidence for the effectiveness of a multidisciplinary group based treatment program in patients with osteoarthritis of hands on the short term; results of a randomized controlled trial // Osteoarthritis Cartilage. — 2013. — Vol. 21. — P. 901-910.
19. Dziedzic K., Nicholls E., Hill S. et al. Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: a 2 ~2 factorial randomised trial // Ann Rheum Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 108-118.
20. Osteres N., Kjeker I., Smedslund G. et al. Exercise for hand osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. — 2017. — Vol. 1. — P. 010388.
21. Adams J., Boueas S.B., Hislop K. et al. The effectiveness and efficacy of splints for thumb base osteoarthritis: a pilot randomized controlled trial // Rheumatology. — 2014. — Vol. 53. — P. 41-42.
22. Arazpour M., Soflaei M., Ahmadi Bani M. et al. The effect of thumb splinting on thenar muscles atrophy, pain, and function in subjects with thumb carpometacarpal joint osteoarthritis // Prosthet Orthot Int. — 2017. — Vol. 41. — P. 379-386.
23. Gomes Carreira A.C. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study / Gomes Carreira A.C., Jones A., Natour J. // J Rehabil Med. — 2010. — Vol. 42. — P. 469-474.
24. Hermann M., Nilsen T., Eriksen C.S. et al. Effects of a soft prefabricated thumb orthosis in carpometacarpal osteoarthritis // Scand J Occup Ther. — 2014. — Vol. 21. — P. 31-39.
25. Rannou F., Dimet J., Boutron I. et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial // Ann Intern Med. — 2009. — Vol. 150. — P. 661-669.
26. Watt F.E., Kennedy D.L., Carlisle K.E. et al. Night-time immobilization of the distal interphalangeal joint reduces pain and extension deformity in hand osteoarthritis // Rheumatology. — 2014. — Vol. 53. — P. 1142-1149.
27. Talke M. Treatment of heberden and bouchard types of finger osteoarthritis. Comparison between local etofenamate and oral indometacin // Therapiewoche. — 1985. — Vol. 35. — P. 3948-3954.
28. Zacher J., Burger K.J., Farber L. et al. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: A double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis) // Aktuelle Rheumatologie. — 2001. — Vol. 26. — P. 7-14.
29. Altman R.D., Dreiser R.L., Fisher C.L. et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Rheumatol. — 2009. — Vol. 36. — P. 1991-1999.
30. Baraf H.S., Gold M.S., Petruschke R.A. et al. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities // Am J Geriatr Pharmacother. — 2012. — Vol. 10. — P. 47-60.
31. Zeng C., Wei J., Persson M.S. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network metaanalysis of randomised controlled trials and observational studies // Br J Sports Med. — 2018. — Vol. 52. — P. 642-650.
32. Altman R.D. Topical therapies for osteoarthritis / Altman R.D., Barthel H.R. // Drugs. — 2011. — Vol. 71. — P. 1259-1279.
33. Schnitzer T.J. High strength capsaicin cream for osteoarthritis pain: rapid and rapid efficacy with twice daily dosing / Schnitzer T.J., Posner M., Lawrence I.D. // J Clin Rheumatol. — 1995. — Vol. 1. — P. 268-273.
34. Mason L., Moore R.A., Derry S. et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain // BMJ. — 2004. — Vol. 328. — P. 991.
35. Dilek B., Gezum M., Sahin E. et al. Efficacy of paraffin bath therapy in hand osteoarthritis: a single-blinded randomized controlled trial // Arch Phys Med Rehabil. — 2013. — Vol. 94. — P. 642-649.
36. Stange-Rezende L., Stamm T.A., Schiffrer T. et al. Clinical study on the effect of infrared radiation of a tiled stove on patients with hand osteoarthritis // Scand J Rheumatol. — 2006. — Vol. 35. — P. 476-480.
37. Aciksoz S. The effect of self-administered superficial local hot and cold application methods on pain, functional status and quality of life in primary knee osteoarthritis patients / Aciksoz S., Akyuz A., Tunay S. // J Clin Nurs. — 2017. — Vol. 26. — P. 5179-5190.
38. Dreiser R.L., Gersberg M., Thomas F. et al. bupropion 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis // Rev Rhum Ed Fr. — 1993. — Vol. 60. — P. 836-841.
39. Grifka J.K., Zacher J., Brown J.P. et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand // Clin Exp Rheumatol. — 2004. — Vol. 22. — P. 589-596.
40. Seiler V. Meclofenamate sodium in the treatment of degenerative joint disease of the hand (Heberden nodes) // Arzneimittelforschung. — 1983. — Vol. 33. — P. 656-659.
41. Wise J. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis // BMJ. — 2014. — Vol. 348. — P. 1545.
42. McKendry R., Thome C., Weisman M. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) versus acetaminophen (ACM) versus placebo (PL) in the treatment of nodal osteoarthritis (NOA) of the hands // J Rheumatol. — 2001. — Vol. 28. — P. 1421.
43. Patru S., Marcu I.R., Bighea A.C. et al. Efficacy of glucosamine sulfate (GS) in hand osteoarthritis // Osteoporosis Int. — 2012. — Vol. 23. — P. 169.
44. Rovetta G. Dexametoprolfen-trometamol in patients with osteoarthritis of the hands / Rovetta G., Monteforte P. // Minerva Ortop Traumatol. — 2001. — Vol. 52. — P. 27-30.
45. Bannuru R.R., Schmid C.H., Kent D.M. et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis // Ann Intern Med. — 2015. — Vol. 162. — P. 46-54.
46. 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 randomized placebo controlled trials // BMJ. — 2015. — Vol. 350. — P. 1225.
47. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies // Ann Rheum Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 552-559.
48. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D. et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 3383-3391.
49. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R. et al. Chondroitin for osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. — 2015. — Vol. 1. — P. 005614.
50. Wandel S., Juni P., Tendal B. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis // BMJ. — 2010. — Vol. 341. — P. 4675.
51. Verbruggen G. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs / Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. // Clin Rheumatol. — 2002. — Vol. 21. — P. 231-243.
52. Rovetta G., Monteforte P., Molletta G., Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction // Drugs Exp Clin Res. — 2004. — Vol. 30. — P. 11-16.
53. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D. et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand trial at a single center // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63. — P. 3383-3391.
54. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis / Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. // Ann Rheum Dis. — 2019. — Vol. 78. — P. 16-24.
55. Colen S., Haverkamp D., Mulier M., Van Den Bekerom M.P. Hyaluronic acid treatment // BioDrugs. — 2012. — Vol. 26. — P. 101-112.
56. Heyworth B.E., Lee J.H., Kim P.D. et al. Hyaluron versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial // J Hand Surg Am. — 2008. — Vol. 33. — P. 40-48.
57. Spolidoro Paschoal N.O., Natour J., Machado F.S. et al. Effectiveness of Triamcinolone Hexacetonide Intraarticular Injection in Interphalangeal Joints: A 12-week Randomized Controlled Trial in Patients with Hand Osteoarthritis // J Rheumatol. — 2015. — Vol. 42. — P. 1869-1877.
58. Wenham C.Y., Hensor E.M., Grainger A.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose oral prednisolone for treating painful hand osteoarthritis // Rheumatology (Oxford). — 2012. — Vol. 51. — P. 2286-2294.
59. Keen H.I., Wakefield R.J., Hensor E.M. et al. Response of symptoms and synovitis to intramuscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study // Rheumatology (Oxford). — 2010. — Vol. 49. — P. 1093-1100.
60. McKendry R., Thome C., Weisman M. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) versus acetaminophen (ACM) versus placebo (PL) in the treatment of nodal osteoarthritis (NOA) of the hands // J Rheumatol. — 2001. — Vol. 28. — P. 1421.
61. Lee W., Ruijgrok L., Boxma-de Klerk B. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in hand osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial // Arthritis Care Res. — 2017. — Vol. 74. — P. 181-188.
62. Kingsbury S.R., Tharmanathan P., Keding A. et al. Hydroxychloroquine is not effective in reducing symptoms of hand osteoarthritis: Results from a placebo-controlled randomised trial // Arthritis Rheumatol. — 2016. — Vol. 68. — P. 4189-4191.
63. Aitken D., Laslett L.L., Pan F. et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis — the HUMOR trial // Osteoarthritis Cartilage. — 2018. — Vol. 26. — P. 9.
64. Chevalier X., Ravard P., Maheu E. et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial // Ann Rheum Dis. — 2015. — Vol. 74. — P. 1697-1705.
65. Kloppenburg M., Ramonda R., Kwok W.Y. et al. Randomized, placebo-controlled trial to evaluate clinical efficacy and structure modifying properties of subcutaneous etanercept (ETN) in patients with erosive inflammatory hand osteoarthritis (OA) // Ann Rheum Dis. — 2016. — Vol. 75. — P. 90.
66. Kloppenburg M., Peterfy C., Haugen I. et al. A phase 2a, placebo-controlled, randomized study of ABT-981, an anti-interleukin-1alpha and -1beta dual variable domain immunoglobulin, to treat Erosive Hand Osteoarthritis (EHOA) // Ann Rheum Dis. — 2017. — Vol. 76. — P. 122.
67. Kvien T.K., Fjeld E., Slatkowsky-Christensen B. et al. Efficacy and safety of a novel synergistic drug candidate, CRx-102, in hand osteoarthritis // Ann Rheum Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 942.
68. Wajon A., Vinycomb T., Carr E. et al. Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis // Cochr Database Syst Rev. — 2015. — Vol. 2. — P. 004631.
69. Haugen I.K., Mathiessen A., Slatkowsky-Christensen B. et al. Synovitis and radiographic progression in non-erosive and erosive hand osteoarthritis: is erosive hand osteoarthritis a separate inflammatory phenotype? // Osteoarthritis Cartilage. — 2016. — Vol. 24. — P. 647-654.
70. Kwok W.Y., Kloppenburg M., Rosendaal F.R. et al. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis // Ann Rheum Dis. — 2011. — Vol. 70. — P. 1238-1242.

Гіалухон™

ХАЙ ТЕК

в арсеналі ортопеда,
травматолога,
ревматолога

ГІАЛУХОН поєднує в одній ін'єкції дві речовини: високомолекулярну гіалууронову кислоту та хондроїтину сульфат, які забезпечуть комплексну дію для відновлення пошкодженого суглоба – не тільки змащують суглоб, але й відновлюють та захищають суглобовий хрящ.

www.hyaluhon.com.ua

ІНСТРУКЦІЯ В ЗАСТОСУВАННІ ПАЛУХОН™ Для внутрішньосуглобових ін'єкцій. **СКЛАД:** Кожен попередньо наповнений шприц містить гіалуронат натрію 60 мг, хондроїтин сульфат натрію 90 мг, натрію хлорид, натрію моногідрат дигідрофосфат, натрію дифосфат додекагідрат, натрію гідроксид і/або хлористоводневу кислоту (для регулювання pH), воду для ін'єкцій. **ПОКАЗАННЯ:** ПАЛУХОН™ показаний у якості в'язкоеластичної добавки або для заміщення синовіальної рідини у суглобах людини, таких як колінний суглоб та інші синовіальні суглоби (кульшовий суглоб, суглоби кісток, плеч, ліктя, зап'ястка, пальці рук і ніг, а також ссороново-нижньощелепного і суглоб джуж хребців). ПАЛУХОН™ показаний для симптоматичного лікування дегенеративних захворювань синовіальних суглобів, таких як остеоартрит легкого-тяжкого ступеня тяжкості. ПАЛУХОН™ чинить змащувальну і опорну дію. **ПОВІННА ДІЯ:** ПАЛУХОН™ протипоказаний пацієнтам з • відомою алергією (гіперчутливістю) на гіалуронат натрію і хондроїтин сульфату натрію або до будь-якого із компонентів ПАЛУХОН • інфекціями або захворюваннями шкіри в області майбутньої ін'єкції • відомими інфекційними захворюваннями суглобового суглоба • відомими системними порушеннями згортання крові, кровотечами або схильністю до кровотеч. ПАЛУХОН™ може містити сліди білкових структур грам-позитивних бактерій і протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю в анамнезі. ПАЛУХОН™ не слід застосовувати пацієнтам з відомою гіперчутливістю до похідних бичачого матеріалу. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗУВАННЯ:** Не застосовувати для внутрішньовенних ін'єкцій. Призначений виключно для внутрішньосуглобового введення. Не вводити продукт навколо суглоба. Під час введення слід дотримуватися правил асептики. Місце введення слід належним чином обробити дезінфікуючим засобом (70% спирт або іншим дезінфікуючим розчином). Забороняється одночасне застосування дезінфікуючих засобів, що містять четвертинні амонієві солі, для обробки шкіри, тому що гіалууронова кислота у їх присутності може випадати в осад. Перед введенням ПАЛУХОН™ слід видалити будь-який випіт, наявний у шприці. Перед ін'єкцією рекомендується провести пункцію суглоба. Випітність попередньо наповнений шприц з упаковки. Перед застосуванням зняти зовнішній захисний шар і змінити ковпачок з попередньо заповненого шприца. Прикріпити до шприца стерильну голку необхідного розміру (калібру) та довжини, в залежності від цільового суглоба, і переконатися, що голка закріплена належним чином, злегка повернувши її. Завжди, для ін'єкцій у колінний суглоб використовувати голки калібром від 18 до 21 (1,2 – 0,8 мм). Остаточний вибір голки для будь-якої внутрішньосуглобової процедури проводить лікар. **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** Перевірте термін придатності і цілісність упаковки перед використанням. Не використовуйте ПАЛУХОН після закінчення терміну придатності, що зазначений на упаковці. Не використовуйте шприц, якщо його захисна упаковка відкрита або пошкоджена. ПАЛУХОН™ застосовується тільки у разі, якщо розчин прозорий. Після відкриття, вміст шприца слід негайно використати. ПАЛУХОН™ призначений для одноразового використання. Не використовуйте повторно. Кожен попередньо наповнений шприц ПАЛУХОН™ призначений для одного пацієнта. Використані голки і шприци повинні бути утилізовані після ін'єкції і не повинні використовуватися для інших ін'єкцій. Повторне використання голки або шприца може викликати передачу інфекційних агентів (включаючи ВІЛ та гепатит). Повторно не стерилізувати, оскільки це може пошкодити або вплинути на продукт. Уповноважений представник в Україні «ТОВ «ФОРС-ФАРМА ДИСТРИБЮШН» Адреса: 03127, Україна, м. Київ, проспект Голосівський, 132. Тел/ф.: (073) 427-88-41. Вироб медичного призначення.



МУКОСАТ^{neo}

ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ТЕРАПІЇ СУГЛОБІВ

ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТ – БАЗОВА ТЕРАПЕВТИЧНА СКЛАДОВА ЛІКУВАННЯ ОСТЕАРТРОЗУ²



- ІНГІБУЄ ФЕРМЕНТИ,
які руйнують хрящ
- ЗНИЖУЄ СЕКРЕЦІЮ
прозапальних факторів
- УСУВАЄ БІЛЬ
та покращує функцію суглобів

РП. UA/1631/01/01. Наказ МОЗ України №978 від 19.12.2014. Інструкція для застосування лікарського засобу МУКОСАТ™. Склад: 1 ампула (2 мл) містить хондроїтину сульфату 200 мг. Код АТС M01A X25. Фармакодинаміка. Основні діючі речовини препарату – натрієві солі хондроїтину сульфату А та С (середня молекулярна маса 11000 дальтон). Хондроїтин сульфат – високомолекулярний мукполісахарид. Він є основним компонентом протейогліканів, які разом з колагеновими волокнами утворюють хрящову матрикс. Фармакокінетика. Після введення хондроїтину сульфат проникає у синовіальну рідину. Максимальна концентрація в синовіальній рідині досягається через 4-5 годин після ін'єкції. Виводиться з організму протягом 24 годин. Показання. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів і хребта (первинний артроз, мікроревматизм, остеохондроз, остеоартроз), остеопороз, пародонтопатія, переломи (для прискорення утворення кісткової мозолі), а також з метою лікування наслідків операцій на суглобах. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, схильність до кровоточивості, тромбоемболія, ниркова недостатність, недостатність функції печінки в стадії декомпенсації. Застосування в період вагітності або годування груддю. Не застосовувати в період вагітності та годування груддю. Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньом'язово по 1 мл через день. У разі хорошої переносимості дозу збільшувати до 2 мл, починаючи з четвертої ін'єкції. Курс лікування – 25-35 ін'єкцій. Повторні курси – через 6 місяців. Діти. Досвід застосування препарату у дітей відсутній. Побічні реакції. При застосуванні препарату в осіб з підвищеною чутливістю до препарату можливі порушення: алергічні реакції, шкірні висипання, свербіж, еритема, кропив'янка, дерматит, в місці ін'єкції можливі почервоніння і свербіж. Упаковка. По 2 мл в ампулах. 5 ампул у бістері, 2 бістери в картонній паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТИ», Республіка Білорусь, 220007, м. Мінськ, вул. Фабрична, 30. Дистрибутор: ТОВ «ФОРС-ФАРМА ДИСТРИБЮШН», 03127, м. Київ, проспект Голосівський, 132. Тел/ф.: (073) 427-88-41. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



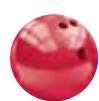
FORCE PHARMA
DISTRIBUTION

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*



У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*



Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу; для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.

Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

