



№ 5 (42)
листопад 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Академик НАМН України

Владимир Коваленко

**Україна сьогодні:
о необхідності
розвитку системи оказання
психосоціальної допомоги
населенню**

Читайте на сторінці **18**



Член-кореспондент
НАМН України
Александр Пархоменко

**Очаговий міокардит
под маскою острого
коронарного синдрома
с подіємом сегмента ST**

Читайте на сторінці **40**



Професор

Василь Скибчик

**Практичні питання
сучасної антитромботичної
терапії хворих
з фібріляцією передсердь
після черезшкірних
коронарних втручань
на фоні стабільної ішемічної
хвороби серця або гострого
коронарного синдрому**

Читайте на сторінці **51**



Профессор

Татьяна Марушко

**Система оказання допомоги
при ЮРА в Україні:
достижения и перспективы**

Читайте на сторінці **56**



Кандидат медичних наук

Сергій Стаднік

**Клініко-діагностичні
аспекти травматичних
ущоджень серця:
погляд кардіолога**

Читайте на сторінці **32**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України[®]

Здоров'я нації – добробут держави

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



Світ зекає на твою

Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.

Його світ має належати його родині, онукові та улюбленим справам.

Ваш вибір феротерапії може визначити, яким саме буде його світ.

Ферінжект[®] ефективно відновить його рівень заліза

та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.¹⁻³



Коротка інструкція для медичного застосування

препаратору Ферінжект[®]. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. Лікарська форма. Розчин для ін'єкції та інфузії. Фармакотерапевтична група. Антіанемічні засоби для парентерального введення. Препарат заліза (III). Код ATC В0ЗАС01. Показання. Ферінжект[®] застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначенні пероральні препарати заліза або у разі їх неефективності. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату; ане-

мія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза. Фармакологічні властивості. Ферінжект[®] містить залізо у стабільному комплексі легкозасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. Ці унікальні властивості карбоксимальтозного комплексу дозволяють ввести високі терапевтичні дози заліза швидко та безлечно. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, артеріальна гіпертензія, реакції в місці введення препарату, нудо-

та. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Візор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. Р. п. МОЗ України: №UA/13356/01/01 від 22.11.2013. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препаратору. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на конференціях, семінарах і симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препаратору Ферінжект[®]. 2. Evstatiev R. et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53. 3. Kulnigg S. et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92.

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

Vifor Pharma

Takeda

Роль гиперурикемии в развитии внесуставных поражений

По материалам научно-практической конференции «Стандартизованные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (22-23 октября, г. Киев)

Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты – МК в плазме крови >360 мкмоль/л у мужчин и 320 мкмоль/л у женщин) – фактор, способствующий накоплению и отложению кристаллов МК в тканях. Распространенность гиперурикемии в последние годы увеличивается. По данным популяционного регистра NHANES, в США частота гиперурикемии в период 2007-2008 гг. составила 21,2% у мужчин и 21,6% – у женщин, а частота подагры возросла по сравнению с периодом 1988-1994 гг. (3,2 и 1,2% у мужчин и женщин соответственно) практически в 2 раза (5,9 и 2% соответственно). Роли гиперурикемии в развитии внесуставных поражений, а также методам ее профилактики и лечения был посвящен доклад вице-президента Ассоциации ревматологов Украины, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Неонилии Михайловны Шубы.



– За последние 10 лет в ходе фундаментальных эпидемиологических и экспериментальных исследований была доказана значимая роль МК как независимого фактора риска развития кардиоваскулярной и почечной патологии, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ) или сердечной недостаточностью (СН). МК – конечный продукт обмена пуриновых нуклеотидов аденина и гуанина (компонентов ДНК и РНК). В норме ее содержание в крови составляет 200-360 и 160-320 мкмоль/л у мужчин и женщин соответственно.

Отдельные исследования показали, что МК – не инертная, а биологически активная молекула, которая является мощным эндогенным антиоксидантом (60-70% всей антиоксидантной емкости плазмы). Высокий уровень МК в крови обуславливает нейропротекторный эффект, но, с другой стороны, может индуцировать нейродегенеративные и воспалительные заболевания (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и вазоспазм. Такая двойная роль МК характеризуется отдельным термином – «парадокс МК».

Метabolizm MK в организме человека включает образование инозина (в результате обмена нуклеотидов или поступления с пищей), который превращается в гипоксантин и далее – в ксантины. Из ксантина под влиянием ксантинооксидазы образуются ураты, которые на 80% выводятся из организма почками и на 20% – гастроинтестинальным путем.

Часть МК под воздействием уриказы превращается в аллантоин, который обладает цитопротекторным эффектом. При чрезмерном повышении концентрации уратов в плазме крови может происходить их депозиция в различных тканях, что приводит к развитию ряда неблагоприятных эффектов и заболеваний (рис. 1).

МК попадает в кровь несколькими путями, но наибольшее количество поступает из печени, где происходит накопление пуриновых оснований посредством различных механизмов.



Рис. 1. Тонкий баланс МК в организме человека

Гиперурикемия может быть первичной (генетически детерминированной) и вторичной (последствие заболеваний, действия лекарственных средств, токсинов, питания и др.). В зависимости от механизмов патогенеза выделяют метаболический (гиперпродуктивный), почечный (гипоэкскреций) и смешанный типы гиперурикемии. Гиперурикемический каскад представлен на рисунке 2.

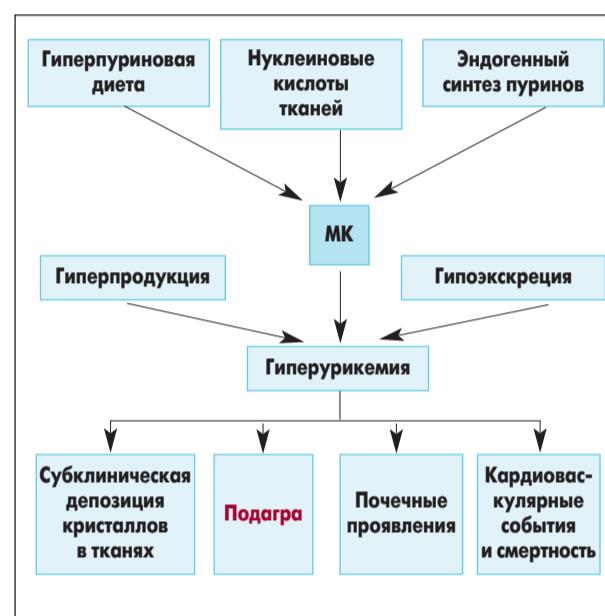


Рис. 2. Гиперурикемический каскад

Неблагоприятные эффекты гиперурикемии

В настоящее время гиперурикемия рассматривается как фактор риска развития АГ (увеличение риска в 2-3 раза в течение 5-7 лет), повреждения почек (увеличение риска в 5 раз за 2 года при уровне МК в крови >330 мкмоль/л), прогрессирования IgA-нефропатии. В перечень кардиоваскулярных и почечных осложнений, ассоциированных с повышенным уровнем МК, помимо АГ и прегипертензии, включены хроническое заболевание почек (ХЗП), метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, поражение сонных, периферических, коронарных артерий, инсульт и сосудистая деменция, преэклампсия.

Повышение уровня МК в крови способствует увеличению синтеза ангиотензина II, почечной продукции ренина и снижению доступности NO, что приводит к микрососудистому поражению почек (и связанной с ним вторичной гипертензии), дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза с последующим возникновением кардиоваскулярных осложнений.

В развитии атеросклероза и тромботических осложнений на фоне гиперурикемии большое значение имеют множество других факторов и в целом механизмы реализации ренальных и неренальных осложнений, обусловленных гиперурикемией, и их фенотипы можно представить в виде следующей схемы (рис. 3).

Установлено, что повышение уровня МК на каждые 60 мкмоль/л статистически достоверно увеличивает риск развития ХЗП у пациентов с СД 2 типа и сохраненной функцией почек на 21% (R.J. Jonson et al., 2015).

Гиперурикемия и кардиоваскулярные осложнения

Гиперурикемия отмечается у 26% пациентов с АГ, и эта цифра увеличивается до 58% у тех, кто получает антигипертензивную терапию (B.T. Emmerson, 1996). Так, применение тиазидных и тиазидоподобных



C. Zoccali, 2013; Vazquez-Mellado et al., 2004

Рис. 3. Механизмы реализации ренальных и неренальных осложнений гиперурикемии

диуретиков в 50% случаев вызывает повышение уровня МК (В.А. Насонова, 2004). Это следует учитывать при назначении терапии пациентам с АГ. У больных АГ повышение уровня МК не только ассоциируется с ухудшением контроля артериального давления, но и является независимым предиктором увеличения риска кардиоваскулярных событий, в том числе – фатальных и общей смерти.

В недавнем исследовании R.J. Jonson и соавт. (2015) показана связь с уровнем МК не только случаев развития АГ, но и фибрилляции предсердий. В работе S.Y. Kim и соавт. (2009) продемонстрирована прямая связь между уровнем МК и летальностью у пациентов с СН, но незначительное увеличение риска развития инсульта. Следует отметить, что наибольшее увеличение риска кардиоваскулярной смертности при уровне МК >660 мкмоль/л наблюдается именно у пациентов с СН и хроническими заболеваниями сердца (C.F. Kuo, 2013).

Помимо кардиоваскулярных и почечных осложнений, повышенный уровень МК обуславливает развитие СД, и в настоящее время определены клеточные механизмы, через которые МК может индуцировать возникновение этого заболевания. Показано, что экспериментальное повышение уровня МК и фруктозы в крови у животных вызывает инсулинерезистентность, а его снижение уменьшает инсулинерезистентность на фруктозо-индексированных моделях метаболического синдрома (R.J. Johnson et al., 2015).

В большинстве современных исследований продемонстрировано наличие независимой связи между гиперурикемией и риском общей и кардиоваскулярной смертности, ввиду чего рекомендуется рассматривать ее как биомаркер для достижения целей лечения.

В настоящее время цели терапии у пациентов с гиперурикемией определены в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2012), Инициативы ЗЕ (2013), Европейской антиревматической лиги (2014). Согласно этим рекомендациям целевым является уровень МК в плазме крови <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для всех пациентов и <5 мг/дл (<300 мкмоль/л) для больных с тяжелой подагрой (определение тофусов при физикальном или визуализационном обследовании и вовлечение в патологический процесс >4 суставов).

В связи с вышеизложенным возникает важный вопрос:

Можем ли мы, нормализовав уровень МК, предупредить кардиоваскулярные, ренальные и другие осложнения?

Продолжение на стр. 9.



німесулід
Nimesil®

30 пакетиків з гранулятом
для приготування сусpenзїї

100 мг німесуліду у кожному
пакетику, по 100 мг два рази на
добу

курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб¹



низький ризик гастроінтестинальних
геморагічних ускладнень у порівнянні з
іншими НПЗП, що широко застосовуються^{2, 3, 4}

висока антиколагеназна активність^{5*}

інгібує IL-1^{6, **}, IL-6^{6, **, 7} та субстанцію "Р"⁷

додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α
(у високих концентраціях)^{8*}

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код ATC M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

Способ застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпур, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливи сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейе), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, бліювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, міттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, ховтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурия, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил[®] від 02.08.2013 №684. **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Німесил[®]: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

¹ Інструкції для медичного застосування препарата Німесил[®] від 10.07.2014 №483.

² Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

³ Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

⁴ MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

⁵ Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

⁶ Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

⁷ Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

⁸ Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

* Дослідження "in vitro".

** Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтесь за адресою:
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

ТІВОРТИН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліциридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

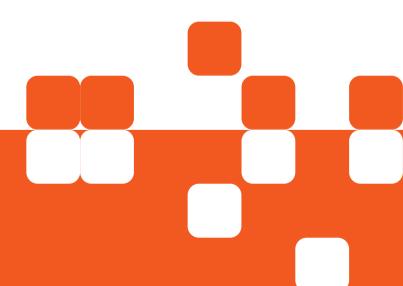
www.tivortin.com

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

Форма випуску:

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

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



 ЮРІЯ·ФАРМ

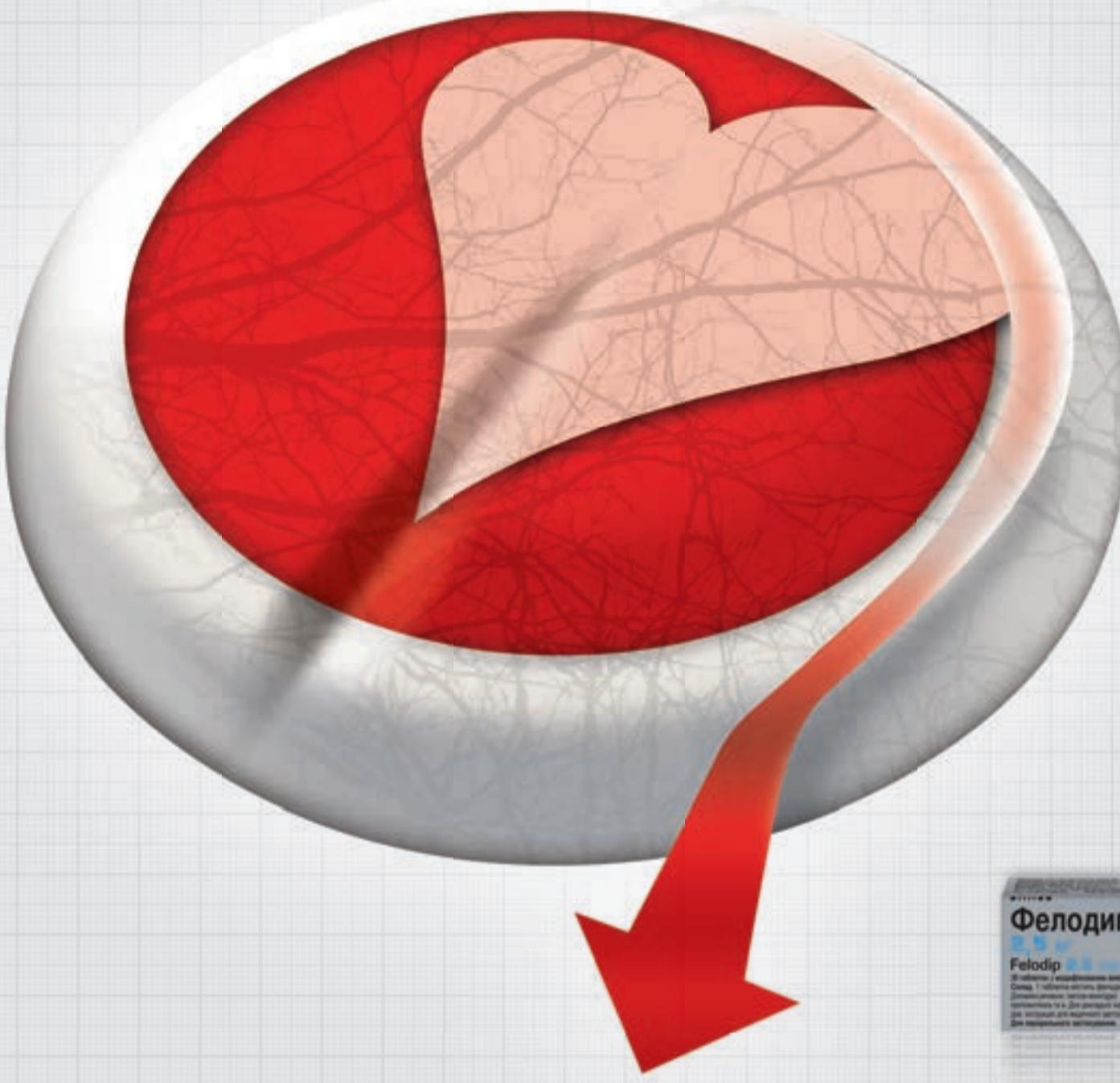
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



ТЕВА

Фелодип

Селективний антагоніст кальцію*



- **Фелодип справляє антиангінальну та протиішемічну дію, поліпшує переносимість навантаження і зменшує частоту виникнення нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження**
- **Модифіковане вивільнення фелодипіну подовжує фазу всмоктування та забезпечує його рівномірну концентрацію у плазмі протягом 24 годин**
- **Фелодипін позитивно впливає на функцію лівого шлуночка**
- **Фелодип має свій власний помірний натрійуретичний та діуретичний ефект, і, відповідно, не відбувається затримка рідини в організмі***



*Інструкції для медичного застосування препарату Фелодип.

Склад. Діюча речовина: felodiprін; 1 таблетка містить 2,5 мг або 10 мг фелодипіну; допоміжні речовини. **Форма випуску.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Код АТС СОВС А02. **Показання до застосування.** Ессенціальна гіпертензія. Профілактичне лікування хронічної стабільної стенокардії. **Побічні реакції.** Може спричиняти: реакції гіперчувствливості (кропив'янка та ангіоневротичний набряк); головний біль, порушення сну, сонливість, запаморочення, парестезія, неспокій, дративливість, спутаність свідомості, депресія; задишка, носова кровотеча; погіршення проявів стенокардії; периферичний набряк, артеріальна гіпотензія, лейкоцитокластичний васкуліт; сексуальна дисфункция; часте сечовипускання; нудота, гінгівіт, гіперплазія ясен, біль у черевний порожнинні, бліварія, діарея, запор, сухість у роті; підвищення рівнів печінкових ферментів; холестатичний гепатит; гіперемія, припливи, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, вузлові еритеми; артраплегія, міальгія, м'язовий тромор; отоміловаково, підвищення температури тіла, та ін. **Фармакологічні властивості.** Фелодип – вазоселективний блокатор кальцієвих каналів з переважною дією на судини на зразок дигітропіридіну, що знижує артеріальний тиск шляхом зменшення периферичного судинного опору. У терапевтичних дозах фелодипін впливає на гладкі м'язи артерій, не здійснюючи безпосереднього впливу на скоротливість м'язів артерій та проведення імпульсів через систему транспортування серця. Препарат впливає на гладкі м'язи вен та адренергічних вазомоторних механізмів, і, відповідно, прийом фелодипіну не пов'язаний з симптомами ортостатичної гіпотензії. Фелодип має помірний натрійуретичний та діуретичний ефект, і, відповідно, не відбувається затримка рідини в організмі. Фелодип є ефективним при різних ступенях артеріальної гіпертензії. Фелодип знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск і його можна призначати в випадку ізольованої систолічної гіпертензії. Фелодип спріяє антиангінальні та протиішемічній дії завдяки впливу на баланс м'ж споживанням і постачанням м'язів серця. Фелодип зменшує судинний опір коронарних судин. Фелодип ефективно попереджає утворення і розвиток слузму коронарних судин. Фелодип поліпшує переносимість навантаження і зменшує частоту виникнення нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією навантаження. Фелодип є ефективним препаратом, який добре переноситься дорослими пацієнтами. **Умови відпуску.** За рецептром. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25°C у сухому, захищенню від світла та недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 4 роки. **Р.П. МОЗ України:** №УА/4378/01/01, №УА/4378/01/02, №УА/4378/01/03 від 14.02.2011. **Виробник:** Тева Чех Індстріз с.р.о., Чеська Республіка.

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



ПИАСКЛЕДИН 300

комплекс неомыляемых фитостеролов авокадо и сои (ASU)

ЕВРОПЕЙСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРОЗА²



Р.Л. №03 Украина №УМ13730101 від 09.08.2013 р.

ХОНДРОПРОТЕКТОР №1
во Франции¹

Легко принимать¹¹

- 1 капсула в день – принимается утром с едой
- Курс приема – 3-6 месяцев

- ➡ Замедляет деструкцию хряща⁵
- ➡ Уменьшает боль в суставах⁷
- ➡ Устраняет ограничение подвижности⁷
- ➡ Сокращает длительность приема НПВС¹²
- ➡ Возвращает пациентов к активному образу жизни⁷

1. Gerd Sell-In, YTD 09/2013, DOT EPPM Dorema. 2. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCRIT) in Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155; doi: 10.1136/ard.2003.011742. 3. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part II: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. 4. medivet.com. 5. Boumendil K, Felisa N, Bogdanowicz P, Galéra P, Guillou G, Pujo JP, et al. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor p1 and p2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999;42:148-56. 6. Lequesne M, Mahieu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. Arthritis Care Research 2002; 47:50-58. 7. Mahieu E, Mazieres B, Valat J-P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. Arthritis Rheum 1998; 41:81-89. 8. Shoptak N.A., Pravduč N.G., Degenerative spine: preparation of a disease, therapy approach (own data). // Modern rheumatology. 2008. Number 3. P.30-35. 9. Christensen R, Bartles EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16 (2):339-408. 10. Курета А.В., Чекасова А.В., Гармаш И.П., «Эффективность препарата Пиасклен в комплексной терапии у пациентов с остеоартрозом в условиях коморбидности» (составные данные), «Травма» №4 2015, стр.17-22. 11. Инструкция по применению лекарственного средства «Пиасклен». 12. Blotman F, Mahieu E, Wulvic A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment osteoarthritis of the knee and hip. Rev Rhum (Engl Ed) 1997; 64:825-34.

Краткая характеристика препарата

Состав лекарственного средства. Масло авокадо неомыляемые соединения; масло сои неомыляемые. Форма выпуска. Капсулы. Фармакотерапевтическая группа. Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код ATC М01AX26. Показания для применения. В ревматологии симптоматическое лечение остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Использование в период беременности или кормления. Не рекомендуется. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Не имеет известного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Дети. Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. Способ применения и дозы. Применяют взрослым внутри 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулу не разжевывать. Длительность курса лечения определяет врач. Передозировка. Не описано. Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы очень редко – отрыжка с жироподобным вкусом, диарея, боль в эпигастрии. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень редко – повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. Со стороны иммунной системы очень редко – реакции гиперчувствительности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Отсутствует информация относительно взаимодействия Пиасклен с другими лекарственными средствами. Упаковка. По 15 капсул у ПВХ/алюминиевом блистере; по 1 блистеру в коробке. Отпуск. Без рецепта.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

EXPANSIENCE®
LABORATOIRES

044119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д оф. 404.
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

DileO
FARMA

Эффективная и рациональная терапия остеоартрита: что предпочесть?

Один из важнейших вопросов в лечении остеоартрита (OA) – влияние лекарственных средств на морфофункциональное состояние суставного хряща. Замедление дегенеративного процесса в суставном хряще и субхондральной кости, торможение прогрессирования OA в настоящее время рассматриваются как основные задачи в лечении этого заболевания. Современным возможностям влияния на указанные процессы и методам оценки эффектов проводимой терапии был посвящен научный симпозиум, состоявшийся в рамках научно-практической конференции «Стандартизированные подходы к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (22-23 октября, г. Киев).

Главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко рассказал о современных подходах к оценке болезнодифицирующего потенциала препаратов для лечения OA.



– Актуальной проблемой современной ревматологии является отсутствие унифицированных методических подходов для оценки структурно-модифицирующего действия терапии OA. Между тем, именно замедление процесса деструкции хряща и рентгенологического прогрессирования OA является одной из главных задач в лечении этого заболевания и критерием оценки эффективности терапии.

Согласно современным рекомендациям Ассоциации ревматологов Украины критериями оценки эффективности препаратов для лечения OA являются:

- отсутствие или существенное уменьшение проявлений суставного синдрома, отсутствие рецидивов синовита; улучшение качества жизни пациента;
- замедление рентгенологического прогрессирования процесса, деструктивных изменений суставного хряща (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) суставов, магнитно-резонансной томографии (МРТ)), проведение рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с параллельными группами;
- фокус на один сустав; боль как первичная точка, оцениваемая с помощью шкалы WOMAC.

Рентгенологическое исследование в клинической практике применяется для подтверждения диагноза и установления стадии OA. В клинических исследованиях используют полу количественную оценку изменений по Kellgren и Lawrence, шкалу OARSI, а также измеряют степень сужения суставной щели.

В последние годы эксперты особое внимание уделяли вопросам, связанным с оценкой замедления рентгенологического прогрессирования OA, поскольку долгие годы методика проведения рентгенологического исследования при OA не была унифицирована, что приводило к невозможности сопоставления результатов различных исследований и затрудняло количественную оценку динамики сужения суставной щели.

Поэтому в 2010 году эксперты Европейского агентства по медицинским препаратам (EMA) в перечень необходимых требований для достоверной оценки структурно-модифицирующего лечения OA включили использование стандартизированной рентгенологической техники для измерения ширины суставной щели с применением специального устройства, фокусирование оценок на одном суставе, проведение рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с дизайном параллельных групп. Стандартизированную рентгенологическую технику уже успешно применяют в исследованиях по изучению эффективности различных препаратов в лечении OA.

Метод рентгенографии, хотя и является наиболее распространенным, имеет ряд недостатков, не позволяющих считать его эталонным. Дополнительно с целью получения более полной информации о состоянии суставного хряща и мягких тканей в клинической практике используют УЗИ, с помощью которого можно определить такие важные параметры, как ширина суставной щели и размеры остеофитов. Однако данный метод не стандартизирован, и многочисленные субъективные моменты не позволяют рекомендовать его использование в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Высокую оценку международных ассоциаций получила МРТ, которая в настоящее время официально рекомендована для оценки морфологии хряща в РКИ. МРТ, обладающая высокой разрешающей способностью, в последние годы активно используется в ранней

диагностике OA. Этот метод позволяет визуализировать субхондральные кисты, истончение хряща на определенных участках, определять содержание в хряще гликозаминогликанов, идентифицировать внутрихрящевые остеофиты. Таким образом, количественная МРТ на сегодня – наиболее чувствительный и предпочтительный метод для ранней диагностики OA и решения основных задач относительно контроля эффективности лечения OA. Указанный метод позволяет на качественно новом уровне доказательности демонстрировать наличие или отсутствие влияния терапии на деградацию хряща. Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, данные МРТ не всегда коррелируют с рентгенографическими изменениями

Однако ревматологи нередко сталкиваются с диссоциацией между клиническими симптомами и структурно-морфологическими изменениями суставных тканей, в том числе хряща. Например, у пациентов с небольшими радиологическими изменениями может наблюдаться выраженная симптоматика, и наоборот.

Поэтому сохраняет актуальность оценка структурно-модифицирующего действия терапии OA по другим параметрам – биомаркерам состояния хрящевой ткани. В первую очередь к таким биомаркерам относятся uCTX-II – продукт деградации коллагена II типа (главного структурного компонента хряща) и COMP – неколлагеновый гликопротеин, который имеет хрящевое происхождение, а также выявляется во многих других тканях, включая синовиальные оболочки и сухожилия. Данные биомаркеры являются предикторами прогрессирования остеофитов и рентгенологического сужения суставной щели (только uCTX-II).

Кроме того, в качестве биомаркеров состояния суставного хряща сегодня рассматривают матриксы металлопротеаз (MMP), цитокины, фоллистатин-подобный белок-1 (FSTL1), воспалительный белок макрофагов (MIP-1 α), адипонектин, висфатин, лептин. Несмотря на наличие некоторых лимитирующих факторов (отсутствие линейной зависимости концентрации биомаркеров и изменений структурных параметров; взаимосвязь маркеров OA с возрастными изменениями, независимыми от OA), в настоящее время выполняется достаточно много работ, в которых исследуется роль веществ, которые могли бы играть роль биомаркеров метаболизма хряща. Часть этих исследований проводится с использованием хондропротекторов. В качестве примера можно привести результаты, полученные для препарата Пиаскледин, который относится к группе медленнодействующих болезнодифицирующих препаратов (SYSADOA) и включает комплекс неомываемых фитостеролов и насыщенных

жирных кислот (неомываемые сои и авокадо в пропорции 1:2 – ASU).

Экспериментально установлено, что Пиаскледин снижает уровень MMP-1 (принимает участие в деградации коллагеновых фибрill экстрацеллюлярного матрикса); MIP-1 α ; факторов, принимающих активное участие в развитии воспаления при OA – цитокинов IL-6 и IL-8, простагландин E (E. Henrotin et al., 1998) (рис. 1).

Получены также интересные клинические данные о способности Пиаскледина вызывать повышение уровня трансформирующего фактора роста (TGF)- β_1 и - β_2 в синовиальной жидкости и хрящевой ткани, что свидетельствует о регенераторной способности этого препарата (L. Altinel, 2007).

Таким образом, в настоящее время существует потребность в проведении клинических исследований на новом методическом уровне для оценки структурно-модифицирующего действия препаратов для лечения OA, в том числе с использованием биомаркеров состояния хрящевой ткани.

Заведующий ревматологическим отделением Запорожской областной клинической больницы, доктор медицинских наук Дмитрий Геннадьевич Рекалов посвятил свой доклад роли SYSADOA в лечении OA.

– Обзор современных международных рекомендаций демонстрирует, что в настоящее время у экспертов отсутствует единое мнение по поводу роли группы SYSADOA, в которую входят хондроитинсульфат, глюкозамина сульфат, неомываемые экстракты сои и авокадо, диацерин и гиалуроновая кислота, в лечении OA. Так, в рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) по лечению OA коленного, тазобедренного суставов и кисти (2003, 2005, 2007 гг.) указывается, что существуют убедительные данные, подтверждающие эффективность SYSADOA в качестве симптом- и структурно-модифицирующих препаратов. SYSADOA оказывают положительный эффект на боль и нарушения функции сустава в течение нескольких месяцев от начала применения, и этот результат сохраняется некоторое время после прекращения терапии. Лечение этими средствами сопровождается снижением потребности в анальгетиках и нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

В руководстве Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению OA кисти, тазобедренного и коленного суставов 2012 г. SYSADOA «условно не рекомендованы», поскольку доступны на рынке США только в качестве биодобавок. В рекомендациях Международного общества исследования остеоартрита (OARSI) 2014 г. по нехирургическому лечению OA коленных суставов препараты группы SYSADOA наряду с некоторыми другими методами отнесены к разряду терапии неопределенной целесообразности.

Однако в том же 2014 году были опубликованы «Рекомендации по алгоритму лечения остеоартрита коленного сустава в Европе и по всему миру: отчет специальной комиссии Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO)», в которых рецептурные SYSADOA возвращены в разряд препаратов, относящихся к базовому лечению OA.

Таким образом, в настоящее время существуют противоречия в действующих рекомендациях в отношении использования SYSADOA в лечении OA, и в такой ситуации практический врач должен использовать свой клинический опыт для разработки плана лечения, согласованного с пациентом. Принятие решения о необходимости назначения SYSADOA больному OA не вступает в противоречие с современными стандартами лечения этого заболевания и является одним из аспектов индивидуализированного подхода к ведению пациентов. Принципиально важно сделать правильный выбор хондропротектора, отдавая предпочтение оригинальным препаратам, которые были изучены в ходе клинических рандомизированных исследований, следовательно, обладают убедительными доказательствами эффективности и безопасности в лечении OA.

К оригинальным SYSADOA относится препарат Пиаскледин 300, в состав которого входит комплекс неомываемых фитостеролов, получаемых в результате

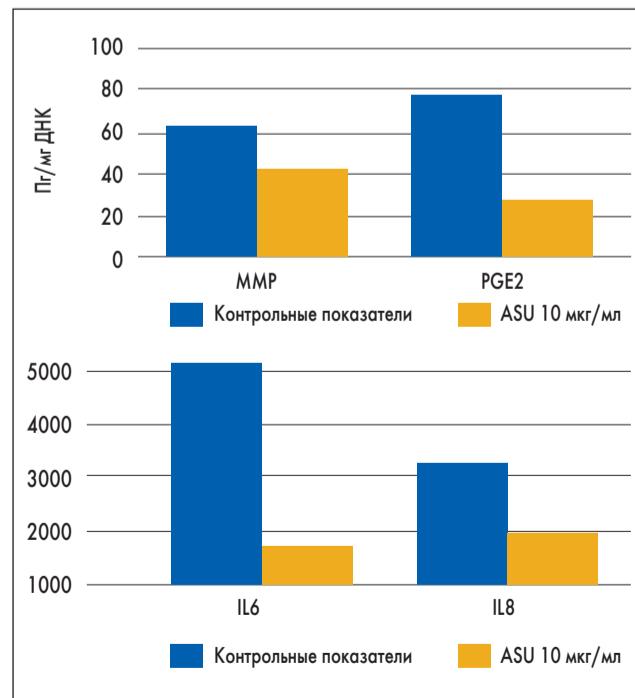


Рис. 1. Воздействие Пиаскледина на выработку металлопротеаз (MMP), цитокинов (IL6, IL8) и простагландин (PGE2)

Продолжение на стр. 8.

Ефективна і раціональна терапія остеоартрита: чио предпочтеть?

Продолжение. Начало на стр. 7.

использования уникального метода молекулярной дистилляции (неомыляемые соединения сои и авокадо в пропорции 1:2 – ASU).

Пиаскледин обладает доказанной клинической эффективностью и потенциальными хондропротекторными свойствами. Исследования этого препарата начались в 50-х годах XX века профессором Henri Thiers, который доказал эффективность ASU в лечении заболеваний кожи и хряща (например, склеродермии). В 1970-х годах была доказана способность ASU активировать регенерацию эпидермиса, мукозного и коллагенового слоя кожи и костей, а также продемонстрированы их аналгетические свойства при лечении ОА тазобедренного сустава и возможность замедления прогрессирования заболевания.

Доказательная база эффективности и безопасности применения Пиаскледина базируется на результатах плацебо-контролируемых РКИ и метаанализа 2008 г., то есть имеет высокий уровень доказательности – IA.

Симптом-модифицирующий эффект Пиаскледина был продемонстрирован в нескольких клинических исследованиях.

В 1998 году Maheu и соавт. опубликовали результаты РКИ, в ходе которого у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов на протяжении 6 мес проводили активную терапию и продолжали наблюдение дополнительно в течение 2 мес. По всем основным показателям (уменьшение боли, индекса Лекена, улучшение функционального состояния) эффективность Пиаскледина была более высокой по сравнению с плацебо. Не менее важны и результаты оценки потребности в НПВП после окончания курса лечения Пиаскледином, которые продемонстрировали, что препарат оказывает стойкий эффект с периодом последействия как минимум 2 мес.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ (F. Blotman et al., 1997) с участием пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов и хронической болью свидетельствуют о достоверно более низкой потребности в НПВП в группе приема Пиаскледина в интервале между 60-м и 90-м днями терапии. Кроме того, у пациентов, получавших Пиаскледин, достоверно более низкой оказалась кумулятивная доза НПВП.

Структурно-модифицирующий эффект Пиаскледина показан в работах Lequesne и соавт. (2002) и Maheu и соавт. (2009). В первом исследовании на протяжении 2 лет оценивали влияние Пиаскледина на прогрессирование сужения суставной щели у пациентов с клинически и рентгенологически выраженным ОА тазобедренного сустава. На основании данных post-hoc анализа установлено, что применение Пиаскледина достоверно замедлило прогрессирование сужения суставной щели по сравнению с плацебо в подгруппе пациентов с ее выраженным сужением. Сужение суставной щели у наиболее тяжелых пациентов через 2 года терапии было достоверно меньшим в основной группе по сравнению с группой плацебо (в 2 раза), что подтверждает наличие структурно-модифицирующего эффекта у Пиаскледина.

В исследовании ERADIAS (Maheu et al., 2009) оценивали прогрессирование симптоматического ОА тазобедренного сустава у пациентов с минимальным размером суставной щели на рентгенограмме. После трех лет терапии отмечено уменьшение количества пациентов с сужением суставной щели на 50% в группе приема Пиаскледина по сравнению с группой плацебо ($p=0,039$).

Полученные в исследованиях данные позволяют определять Пиаскледин как структурно-модифицирующий препарат для лечения ОА.

Согласно данным метаанализа (Christensen, 2009) 4 РКИ с применением препарата Пиаскледин в лечении пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов в 3 исследованиях Пиаскледин продемонстрировал более высокую, по сравнению с плацебо, эффективность в уменьшении болевого синдрома и более выраженное влияние на функциональный индекс Лекена. В этом же метаанализе были показаны хорошая переносимость препарата Пиаскледин и высокая приверженность пациентов к данному виду терапии (лечения прекратили только 3% участников исследований).

Таким образом, имеющиеся на сегодня экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что использование оригинальных SYSADOA в схеме стандартного лечения является важной составляющей эффективной и успешной терапии ОА. В качестве препаратов первой линии лечения ОА следует назначать только оригинальные молекулы. Учитывая клинически подтвержденную эффективность и безопасность, результаты РКИ, указывающие на наличие структурно-модифицирующего эффекта, Пиаскледин (плюс парацетамол при необходимости) может быть включен в схему терапии первой линии при лечении пациентов с ОА.

Главный научный сотрудник отдела некоронарных заболеваний сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Борткевич представил данные украинского открытого многоцентрового исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость терапии препаратом Пиаскледин 300 в лечении пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов.

В исследовании принимали участие несколько клинических центров Украины: в Киеве, Львове, Запорожье, Виннице, Одессе. Критериями включения амбулаторных и стационарных пациентов в это исследование служили: возраст 40–70 лет, первичный ОА коленных или тазобедренных суставов I–III рентгенологической стадии со значимыми клиническими проявлениями. Исходно индекс Лекена у участников исследования составлял ≥ 5 баллов, почти все они нуждались в приеме НПВП на протяжении 5 мес перед включением в исследование и за последние 3 мес не принимали никаких SYSADOA.

Эффективность терапии Пиаскледином оценивали по следующим критериям:

- интенсивность боли в покое и при движении;
- длительность и интенсивность утренней скованности;
- динамика суммарного индекса Лекена;
- динамика функциональной недостаточности (по шкале WOMAC);
- суточная потребность в НПВП;
- общая оценка эффективности лечения пациентом;
- общая оценка эффективности лечения врачом.

Контроль лечения проводили через 1, 3 и 5 мес.

Как показали результаты исследования, уменьшение выраженности боли в покое и при движениях пациенты



Рис. 2. Динамика индекса боли в покое на фоне терапии Пиаскледином

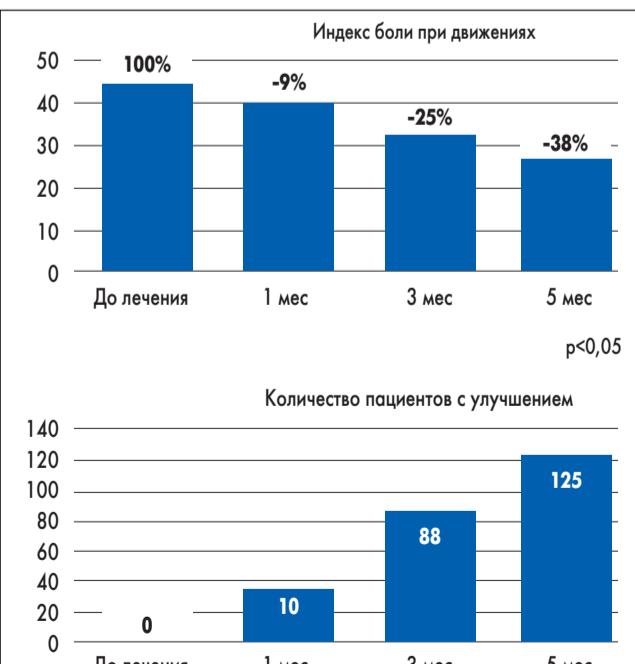


Рис. 3. Динамика индекса боли при движении на фоне терапии Пиаскледином



Рис. 4. Динамика длительности утренней скованности на фоне терапии Пиаскледином



Рис. 5. Динамика интенсивности утренней скованности на фоне терапии Пиаскледином

отмечали уже при первом контролльном обследовании, но выраженность эффекта, а также количество больных, у которых улучшалось состояние, увеличивались со временем и были максимальными через 5 мес лечения (рис. 2, 3). Значительные улучшения наблюдались и в отношении длительности и интенсивности утренней скованности (рис. 4, 5).

Через 5 мес терапии Пиаскледином суммарный индекс Лекена составил 6,7 (против 9,7 исходно); суммарный индекс WOMAC – 157 (против 265 исходно), и улучшения, оцениваемые с помощью этих индексов, наступили у большинства пациентов.

За последние 14 дней наблюдения доля пациентов, не нуждавшихся в приеме НПВП, возросла до 47,5% (для сравнения, исходно НПВП не принимали только 7% больных). Средняя суточная доза НПВП через 5 мес лечения составляла 28% от начальной дозы (против 100% до лечения).

При проведении последнего контрольного обследования 88% пациентов, принимавших Пиаскледин, сообщили об улучшении состояния.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость Пиаскледина: зарегистрированы всего 2 случая аллергических реакций, которые успешно купировались противоаллергическими препаратами и не потребовали отмены лечения.

На основании данных, полученных в этом исследовании, были сделаны следующие выводы:

- для Пиаскледина характерно наличие симптом-модифицирующего эффекта;
- препарат эффективен в лечении пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов I–III рентгенологической стадии;
- Пиаскледин обладает особым механизмом действия, высокой эффективностью, хорошей переносимостью, удобен в использовании;
- минимальные противопоказания к лечению Пиаскледином позволяют назначать этот препарат большинству пациентов с ОА в составе базисной терапии.

Подготовила Наталья Очеретяная

Роль гіперурикемії в розвитті внесуставних поражень

Продовження. Начало на стр. 2.

Результати последніх дослідженій позволяють утверджено отвітити на цей питання. Так, в популяціях пацієнтів з застійною СН, СД 2 типу, метаболічним синдромом, синдромом обструктивного апноє сна, ХЗП і асимптомної гіперурикемії показано, що нормалізація рівня МК сприяє улучшенню ендотеліальнної функції (M. Kanbay et al., 2013).

P.M. Nilsson і соавт. (2009) зробили висновок, що своєврімнене вмешаність, направлене на зниження рівня МК крові, попереджає раннє порушення судин і пов'язані з ним преждевременне старіння мозку, розвиток когнітивної недостатності і деменції.

В дослідженії E. Kristian і соавт. (2012) показано, що частота кардіоваскулярних подій, інсультів і смерті від всіх причин найвища у пацієнтів з не леченій подагрою, але низька частота подій відзначається у больних подагрою, які отримують лікування, але найменший ризик характерний для пацієнтів, у яких подагра ще не розвинулася.

C.F. Kuo і соавт. (2010) установили, що торможення дії ксантиноксидази приводить до улучшення ендотелій-залежної судинної релаксації, замедлення процесу гіпертрофії левого желудочка. В дослідженії EXACT-HF продемонстровано, що адекватний контроль гіперурикемії у пацієнтів з СН дозволяє знизити частоту повторних госпіталізацій на 25%.

Таким чином, своєврімнена корекція рівня МК в крові має велике значення для попередження кардіоваскулярних, ренальних і інших осложнень, що впливають на прогноз і тривалість життя пацієнтів. В зв'язку з цим в настійче время особливий акцент експерти делють на ранній діагностиці гіперурикемії, яка ізначально може проявлятися субклініческою дієзпозицією кристалів МК в тканинах.

Патогенетичним підходом до корекції гіперурикемії є застосування інгібіторів ксантиноксидаз, що приводить до зменшення формування кристалів МК. К данній групі препаратів відносяться неселективний інгібітор ксантиноксидаз алопуринол і селективний інгібітор цього ферменту фебуксостат (Аденурік).

Следуючий питання, що має важливе практичне значення:

Імеє ли клініческое значение селективность ингибиования ксантиноксидазы?

В експериментальній роботі Malik і соавт. (2011) показано, що селективний інгібітор ксантиноксидаз (фебуксостат) в дозі, практично в 10 разів менше по порівнянню з алопуринолом, більше ефективно інгібіє печеночну ксантиноксидазу, в порівнянні з послідовною інгібіцією обидвох ферментів.

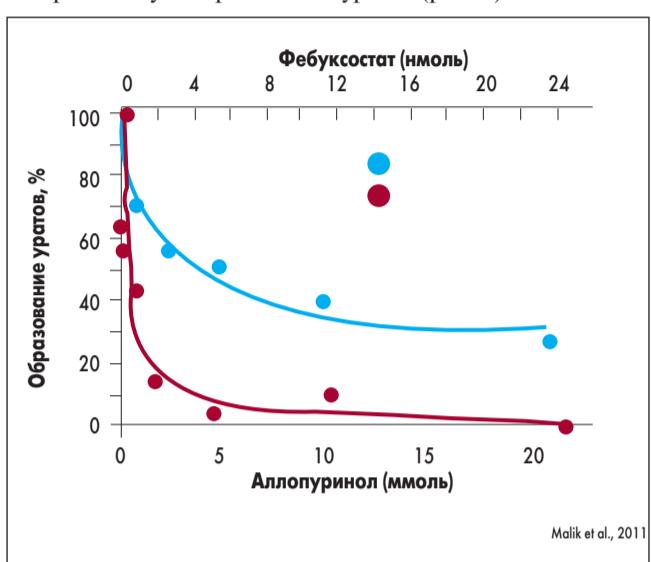


Рис. 4. Алопуринол и фебуксостат: снижение образования уратов *in vitro*

Таким чином, гіперурикемія є провідним фактором ризику подагри і кардіоваскулярних захворювань. Ефективний контроль гіперурикемії дає ряд користних клініческих ефектів, включаючи кардіопротекцію. Рутинні дослідження показали, що блокування ксантиноксидаз є ефективною стратегією в лікуванні гіперурикемії. Ступінь селективності блокування ксантиноксидаз може додатково підвищувати ефективність лікування гіперурикемії.

Справка ЗУ

Кінетичні дослідження з вивченням кристаллическої структури фебуксостат-ксантиноксидази, що утворюється при взаємодії фебуксостату з ферментом, показали, що фебуксостат, як і алопуринол, інгібіє ксантиноксидазу путем присоединення до молібден-птериновому центрі пуринів. При цьому взаємодія фебуксостату з цим ферментом має центральний ряд відмінностей.

1. Падіння різних форм ферменту: алопуринол зв'язується тільки з зменшеною формою ксантиноксидази, тоді як фебуксостат формує комплекс з обоєма формами – зменшеною та збільшеною. Преимущество цього властивості фебуксостату полягає у здатності двох різних форм ксантиноксидази обмінюватися іонами молібдена, переходити з однієї форми в іншу та «відкладати» під дією алопуринолу.

2. Особливості формування кристаллическої зв'язки з ксантиноксидазою: фебуксостат практично повністю заповнює узьмінені канали, ведучі до молібденовому центрі, стійко підтримуючи активність ферменту. Алопуринол інгібіє механізм дії ксантиноксидази, временно устріюючи її активність.

3. Плотність зв'язків: фебуксостат інгібіє ксантиноксидазу путем формування високоаффінних стабільних зв'язків з обоєма формами ферменту, алопуринол демонструє більшу зв'язку з однією формою.

4. Реактивізація ферменту: ксантиноксидаза, інгібіована алопуринолом, реактивізується достатньо швидко під дією спонтанної реоксидації молібденового центру. Фебуксостат, напротив, підтримує ксантиноксидазу довгий час завдяки стабільним зв'язкам вслідство того, що він не розрушается під впливом окислюючих агентів.

5. Селективність: фебуксостат практично не впливає на інші ферменти пуринового та піримідинового метаболізму, відмінно від алопуринола, що дозволяє називати його селективним інгібітором ксантиноксидази.

Предполагається, що ці властивості можуть забезпечити фебуксостату перевагу над алопуринолом, дозволяючи отримати клінічний ефект при значально меншій концентрації препарату в плазмі.

Подготовила Наталія Очеретяная



Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

на нашому сайті
www.health-ua.com

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



ТРИТАЦЕ®

Раміприл



24
години
контроль
АТ*



86%
пациєнтів
досягають
цільового
рівня
АТ¹



1
таблетка
на добу*



ТРИТАЦЕ® (раміприл 5 мг, 10 мг)

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіpertензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця чи інсульту або захворювання периферичних судин);
- діабетом, котрі мають приайні один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клібочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінури;
- виражена клібочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнури, у пацієнтів приайнім з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клібочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнури >3 г/дoba (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинпретворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антиагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноz ниркових артерій або односторонній стеноz ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатинину <30 мл/хв.) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, передбіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце® містить дані про постійний кашель і реакції, викликані артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Реєстраційне посвідчення: № UA/9141/01/02, № UA/9141/01/03. Наказ МОЗ України № 801 від 13.09.2013. Зміни внесені наказом МОЗ України № 336 від 12.06.2015.

ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротазиду, 10 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротазиду)

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіpertензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показано пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинпретворюючого ферменту), гідрохлоротазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфаниламідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антиагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральнії терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»). Значний двосторонній стеноz ниркових артерій або односторонній стеноz ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротазид може порушувати метаболізм глукози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Реєстраційне посвідчення: № UA/10164/01/01, № UA/10165/01/01. Наказ МОЗ України № 730 від 17.10.2014.

* Інструкція для медичного застосування препарату Тритаце® та Тритаце плюс®.

¹Kaplan NM et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1996; 18: 658–670.

Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, та для розповсюдження на науково-практичних конференціях.
Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Саноффі-Авестіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилянська, 48-50а; тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.RAH.15.08.0245

SANOFI

3 MICT

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Роль гиперурикемии в развитии внесуставных поражений	2, 9
Н.М. Шуба	
Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить?	
Л.Г. Воронков	30-31
Клініко-діагностичні аспекти травматичних ушкоджень серця: погляд кардіолога	
С.М. Стаднік	32, 37-38
КАРДІОЛОГІЯ	
Антигипертензивная терапия в амбулаторной практике:	
безошибочный выбор препарата на первом приеме	
Ю.Н. Сиренко, Ю.В. Фломин	12-13
XVI Национальный конгресс кардиологов Украины:	
современные взгляды на лечение сердечно-сосудистых заболеваний	
В.Н. Коваленко, М. Марзилли, А.Н. Пархоменко и др.	18-19
Антитромбоцитарная терапия после реваскуляризации миокарда:	
борьба за жизнь продолжается	
М.Ю. Соколов	20-21
Оригинальный препарат или генерик – как принять	
правильное решение в реальной практике?	
Н.В. Бездетко, Л.Г. Воронков	23
Ведение пациентов с артериальной гипертензией	
на фоне сопутствующей патологии	
Ю.Н. Сиренко	27
Компания Pfizer: улучшить и продлить жизнь тех,	
кто надеется на нас	
.....	28-29
Очаговый миокардит под маской острого	
коронарного синдрома с подъемом сегмента ST	
А.Н. Пархоменко, Д.А. Белый, О.И. Иркин и др.	40-41
Телмисартан в лечении артериальной гипертензии:	
эффективен, безопасен и... доступен	
Ю.Н. Сиренко, Е.П. Свищенко	43

AHOHC

МОЗ України
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Департамент охорони здоров'я та курортів Вінницької облдержадміністрації
Асоціація лікарів Полідля

Конференція для практикуючих лікарів

Терапія 2016: сучасні досягнення

16-17 березня 2016 року, м. Вінниця

Місце проведення: Вінницька обласна філармонія «Плеяда»
(Хмельницьке шосе, 7)

Реєстрація: 16 березня 2016 р. з 08:00

Основні напрями

- Актуальні проблеми пульмонології, кардіології, ревматології, гастроентерології, інші питання терапії для лікарів загальної практики – сімейної медицини
 - Презентація нової редакції довідника-посібника «Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії» (17-те видання, доповнене)

З нагоди святкування 80-річчя з дня заснування кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова просимо випускників надіслати свої спогади про навчання на цій кафедрі. Пригадайте зустрічі з викладачами, першу історію хвороби, огляд пацієнта і т. ін. За Вашими матеріалами буде видано книгу «Мої спогади про кафедру пропедевтики». Автор спогадів, що увійдуть до книги, отримає екземпляр видання.

Оргкомітет
Тел.: (096) 924-24-84, (0432) 46-11-27, (067) 877-54-48
Факс: (0432) 43-72-12
E-mail: vitalimotsiuk@gmail.com

Антигіпертензивна терапія в амбулаторній практиці: безошибочний вибір препарату на первому приємі

По матеріалам XVI Національного конгреса кардіологів України (23-25 вересня. г. Київ)

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один із тих факторів сердечно-сосудистого (СС) риска, впливання на який може предупредити запуск СС-континуума або же замедлити його розвиток на будь-якому етапі: від появлення до ремоделювання серця та судин.

Ролі антигіпертензивної терапії в профілактиці СС-катастроф був посвячений доклад **руководителя відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Страховсько» НАМН України, доктора медичних наук, професора Юрія Николаєвича Сиренка.**

– Повищеное артеріальное давление (АД) может служить пусковым фактором развития многих СС-осложнений, из которых наиболее частым и тяжелым является инсульт. Показано, что у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий уровень АД >160 мм рт. ст. является более значимым фактором риска развития ишемического инсульта, чем степень стеноза сосуда, возраст или тип атеросклеротической бляшки (R. De Vechis et al., 2011).

Снижение АД обладает доказанным профилактическим эффектом, уменьшающее риск развития не только СС-заболеваний – инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), но и смерти. В очередной раз это было подтверждено в работе C. Thomopoulos и соавт. (2014), в которой проанализированы результаты 68 рандомизированных исследований (в том числе из базы данных Kokanovskoy biblioteki), проведенных в период 1966-2013 гг. с участием почти 246 тыс. пациентов. В данном метаанализе оценивали влияние антигипертензивной терапии на абсолютный, относительный и остаточный риск развития СС-осложнений (инфаркта, СН, ИБС, смерти) у пациентов с различным исходным риском: низким, умеренным, высоким и очень высоким. Уменьшение СС-риска было стандартизовано для снижения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) на 10/5 мм рт. ст. соответственно. Авторы метаанализа установили, что риск развития всех оцениваемых конечных точек уменьшается при снижении АД, и наибольший профилактический эффект наблюдается в отношении инсульта и СН. При этом риск развития инсульта, СН, СС-смерти и комбинированной точки инсульта + СН + ИБС у гипертензивных пациентов достоверно снижался при любом исходном СС-риске – от низкого до очень высокого, а у пациентов с очень высоким исходным риском уменьшался также риск общей смерти. Таким образом, эффективный контроль АД – важное условие улучшения прогноза у пациентов с АГ как низкого, так и очень высокого СС-риска, однако степень риска (как в целом, так и отдельных событий) следует учитывать в числе других факторов при определении стратегии лечения.



Рассмотрим ситуацию, когда на приеме – обычный пациент, при этом слово «обычный» не означает, что больной относится к категории низкого СС-риска. Как показывают данные эпидемиологических исследований, в Украине доля больных АГ с тремя и более факторами СС-риска (т.е. больных высокого риска) за последние 30 лет увеличилась с 21 до 61% (И.М. Горбась и соавт., 2012). Значительная доля обычных пациентов с АГ курят, ведут малоподвижный образ жизни, имеют нарушения липидного и углеводного обмена, функции почек и другие факторы риска. Согласно современным европейским рекомендациям по лечению АГ препаратом первой линии терапии для таких больных является блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС), и выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) практически в любой ситуации – обоснованное решение.

Если говорить о выборе среди представителей группы ИАПФ, то беспрогрессивным вариантом является назначение рамиприла – препарата, который применяли в клинических рандомизированных исследованиях, ставших «классикой» научной кардиологии и повлиявших на наше представление о задачах и целях антигипертензивной терапии. Сегодня эти задачи включают эффективный 24-часовой контроль АД с достижением целевых цифр, предупреждение или замедление прогрессирования поражения органов-мишеней, снижение риска СС-осложнений, а конечная цель – продление жизни пациентов, качество которой должно оставаться высоким. Рамиприл – это препарат, применение которого позволяет решить все перечисленные задачи и достичь основной цели.

В исследовании CARE с участием более 11 тыс. пациентов, лечившихся в условиях реальной амбулаторной практики, терапия рамиприлом приводила к достижению целевого уровня АД почти в 90% случаев у больных с мягкой и умеренной АГ и в 70% случаев при лечении изолированной систолической АГ. Среднее снижение САД и ДАД в этом исследовании составило 21,3 и 13,8 мм рт. ст. соответственно при титровании доз рамиприла от 2,5 до 10 мг/сут на протяжении 8 нед терапии. Подтверждено и благоприятное влияние рамиприла на суточный профиль АД, в частности его способность эффективно снижать АД ночью. Стоит отметить, что уровень ночных АД – значимый прогностический маркер, и с целью влияния на него сегодня все чаще используется хронотерапия – подход, основанный на индивидуальных особенностях пациентов и механизмов действия препаратов. Именно такой подход был использован в масштабном исследовании HOPE, в котором рамиприл назначали на ночь в дозе 10 мг/сут. Результаты этого исследования стали одним из наиболее

ярких научных достижений в области лечения АГ в начале третьего тысячелетия, повлиявших на дальнейшую практику и международные рекомендации. В субанализе исследования HOPE с использованием суточного мониторирования АД показано, что снижение САД и ДАД вочные часы при приеме рамиприла составляет 17 и 8 мм рт. ст. соответственно. В более поздней работе R.C. Hermida и соавт. (2009) с использованием 48-часового суточного мониторирования АД у пациентов с АГ 1-2 степени назначение рамиприла в дозе 5 мг/сут на ночь в течение 6 нед обеспечивало более эффективный контроль АД на протяжении суток по сравнению с утренним приемом препарата.

Таким образом, назначение рамиприла – оптимальный выбор для пациентов с недостаточным ночных снижением АД (non-dipper), которое характерно, в частности, для лиц пожилого возраста.

Рамиприл – препарат с доказанными органопротекторными эффектами: в исследованиях HUCAR и RACE его прием приводил к регрессии гипертрофии левого желудочка сердца, которая является независимым фактором риска развития СС-осложнений и смерти. В исследовании REIN с участием больных недиабетической нефропатией и протеинурией рамиприл замедлял развитие терминальной почечной недостаточности и переход на гемодиализ: количество участников без терминальной стадии почечной недостаточности увеличилось в группе рамиприла на 56% по сравнению с группой контроля. Антиатеросклеротический эффект рамиприла при его использовании в дозе 10 мг/сут установлен в исследовании SECURE (субисследование HOPE), в котором наблюдали достоверное замедление утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом (СД).

Выраженное, продолжительное и стабильное антигипертензивное действие рамиприла, а также его органопротекторные эффекты клинически реализуются в снижении риска СС-событий и смерти, что было продемонстрировано в знаменитом исследовании HOPE. Применение рамиприла в дозе 10 мг/сут у больных АГ высокого СС-риска в этом исследовании обеспечило снижение частоты развития первичной конечной комбинированной точки (инфаркта миокарда, инсульта, СС-смерти) на 22%. При этом частота достижения всех конечных точек достоверно снижалась и у пациентов с СД, что было показано в субисследовании MICRO-HOPE. В исследовании HOPE-TOO при наблюдении за участниками, продолжавшими принимать рамиприл или переведенными на этот препарат с приема плацебо (в среднем 2,6 года), частота развития всех конечных точек продолжала достоверно снижаться, а снижение частоты достижения первичной конечной точки составило 17%.

Следует отметить, что исследование HOPE изменило не только наши представления о возможностях антигипертензивной терапии с помощью ИАПФ

в первичной и вторичной СС-профилактике, но и международные рекомендации по ведению пациентов с АГ, СД, ИБС. В руководствах, обновленных после получения результатов HOPE, международные эксперты подчеркивают роль блокады РАС с помощью ИАПФ в снижении частоты СС-осложнений у пациентов высокого риска. Например, в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH) 2007 г. указывается, что терапия ИАПФ способствует замедлению прогрессирования терминальной стадии почечной недостаточности/значительному увеличению уровня креатинина плазмы крови; уменьшает или предупреждает микроальбуминурию или протеинурию у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией. Отмечено также, что снижение АД является эффективным во вторичной профилактике у пациентов с цереброваскулярной патологией даже при исходном уровне АД <140/90 мм рт. ст., а также при уровне САД >160 мм рт. ст. или ДАД >100 мм рт. ст., или высоком/очень высоком СС-риске.

В консенсусном документе ESC и Европейской ассоциации по изучению СД (EASD) 2007 г. сделан акцент на возможных дополнительных преимуществах (кроме снижения АД как такового) блокады РАС у пациентов с СД и установленным СС-заболеванием. В соответствии с этими рекомендациями блокада РАС может быть рассмотрена у больных с СД и нормальным уровнем АД, а добавление ИАПФ в схему лечения таких пациентов снижает риск СС-событий.

Эксперты Американской диабетической ассоциации (ADA, 2007) констатировали, что контроль АД у пациентов с СД и лечение диабетических пациентов высокого риска рамиприлом способствует предупреждению инсульта. В этом же руководстве рекомендовано использовать ИАПФ при СД 2 типа с хронической болезнью почек как препараты, способные замедлять прогрессирование уменьшения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. С этой же целью и для снижения риска СС-осложнений ИАПФ были рекомендованы в 2007 г. Международной ассоциацией нефрологов по хроническим заболеваниям почек (NKF K/DOQI).

На протяжении нескольких лет позиции ИАПФ, и в частности рамиприла как эталонного препарата этой группы, во всех перечисленных рекомендациях и в клинической практике еще более укрепились. В 2015 г. опубликованы новые консенсусные рекомендации Американского общества гипертензии, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации гипертензии по проведению антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС, в которых блокаторы РАС (ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) рекомендованы для пациентов со стабільною стенокардією, острим коронарним синдромом (ОКС) и СН, при этом подчеркивается

их особенная польза у больных с ОКС в анамнезе, СД, систолической дисфункцией левого желудочка или хронической болезнью почек.

Практическим врачам хорошо известно, что даже самый эффективный препарат приводит к требуемым результатам только при условии его регулярного приема. Рамиприл продемонстрировал наиболее высокую приверженность к терапии среди представителей группы ИАПФ (G. Mancia et al., 2011), поэтому его использование позволяет надеяться, что пациент не прекратит самостоятельно лечение, доверяя рекомендациям специалиста, назначившего эффективный препарат с хорошим профилем переносимости.

Рамиприл обладает благоприятным метаболическим профилем и, таким образом, может быть назначен большинству амбулаторных больных АГ: с различной степенью СС-риска, сопутствующими заболеваниями и состояниями, нарушенным суточным профилем АД, пожилым пациентам в качестве стандартной антигипертензивной терапии, направленной на эффективный контроль АД в течение суток и улучшение прогноза. Это очень важно в условиях реальной амбулаторной практики – назначив рамиприл обычному пациенту уже на первом приеме, врач решает основные задачи антигипертензивной терапии и экономит время для более сложных больных, требующих индивидуального подхода. Но даже и в сложных случаях (редкие сопутствующие заболевания, АГ, плохо поддающаяся лечению, и др.) рамиприл может служить оптимальной основой комбинированной терапии, подобранной в соответствии с индивидуальными особенностями и рисками пациента.

Головной мозг – один из главных органов-мишеней при АГ. Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных АГ, являясь одной из наиболее распространенных причин стойкой утраты трудоспособности и смертельных исходов. **Заведующий Инсультным центром клиники «Обериг», кандидат медицинских наук, доцент Юрий Владимирович Фломин рассказал о тактике проведения антигипертензивной терапии у пациентов с уже развившимся инсультом.**



– Каждые 2 минуты в Украине диагностируется новый случай инсульта, и каждые 9 минут от этого заболевания умирает один житель нашей страны. Между тем, предупредить инсульт гораздо легче, чем

лечить и бороться с его инвалидизирующими последствиями. Наиболее эффективным методом первичной и вторичной профилактики инсульта является лечение АГ. Это подтвердили и результаты исследования HOPE, в котором наблюдали снижение риска инсультов в целом на 32% (среди них фатальных – на 61%). Данные метаанализа 10 рандомизированных исследований продемонстрировали снижение относительного риска развития инсульта на 22% вследствие проведения антигипертензивной терапии (J. Stroke, 2014).

Повышенное АД оказывает не только прямое повреждающее влияние на стенку артерий мозга, но и способствует

значительному ускорению развития и прогрессирования атеросклеротического поражения крупных церебральных артерий. В условиях повышения АД формирование атеросклеротической бляшки может осложниться ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрышки или развитием кровоизлияния в бляшку, приводящего к увеличению ее объема и закупорке сосуда. При уже развившемся инсульте регуляция АД требует большой осторожности и тщательной оценки рисков и пользы такой терапии. Так, к преимуществам лечения АГ при инсульте относятся: снижение риска геморрагической трансформации, отека мозга, гипертензивной энцефалопатии, развития повторного инсульта в раннем периоде. Однако антигипертензивная терапия сопряжена также с повышением риска ухудшения перфузии мозга вследствие нарушения механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и развития инфаркта мозга.

В настоящее время рекомендации по регуляции АД при инсульте сводятся к следующему:

- снижение АД необходимо в первые часы и дни в случаях, если САД >220 мм рт. ст. или ДАТ >120-140 мм рт. ст.;
- снижение АД также целесообразно, если пациент – потенциальный кандидат на проведение системной тромбolyтической терапии (поддерживать уровень АД <185/110 мм рт. ст.);
- антигипертензивная терапия у пациентов с инсультом показана при признаках острых поражений органов-мишеней (ОКС, острая почечная недостаточность, расслаивающаяся аневризма аорты и т.п.);
- следует избегать резкого снижения АД (более чем на 15-20% за сутки), и для снижения АД не использовать фуросемид, нифедипин, диазол, папаверин, аминазин;
- следует устранять гипотензию с использованием инфузионной терапии и допамина.

После окончания острой фазы инсульта или транзиторной ишемической атаки пациентам, получавшим ранее антигипертензивную терапию, следует возобновить лечение через несколько дней. Пациентам, не получавшим ранее такого лечения, необходимо начать его при сохранении АГ на протяжении нескольких дней с момента развития инсульта. В случае отсутствия АГ польза лечения не доказана.

Что касается выбора препаратов, то доказана польза диуретиков и комбинации диуретик + ИАПФ. Кроме того, выбор антигипертензивной терапии следует осуществлять с учетом сопутствующих заболеваний: СД, ИБС, хронической СН, хронической болезни почек и т.п., а также других индивидуальных особенностей пациентов.

Лечение АГ у пациентов с инсультом должно включать также модификацию образа жизни: снижение потребления соли, увеличение потребления овощей и фруктов, нормализация веса, достаточная физическая активность.

Таким образом, лечение АГ – краеугольный камень профилактики инсульта и других тяжелых СС-катастроф, а правильный выбор антигипертензивного препарата в амбулаторной практике позволит в короткие сроки достичь необходимых результатов у большинства больных.

Подготовила Наталья Очеретяная

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венціківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчев, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпринченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканів МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасечнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

С.С. Страфун, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроenterології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черкасова

ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР Оксана Хотимченко

МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР Олексій Терещенко

МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР Ольга Радучич

ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ Ірина Сандул

Анна Аксюнова

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТИКІВ І ДИЗАЙНУ Інна Мартиненко

ДИЗАЙНЕРИ Ірина Лесько

Олена Дудко

Максим Маліков

Наталія Дехтар

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ Наталія Семенова

МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ Юлія Башкірова

Інна Головко

Зоя Маймескул

Миролієва Табачук

НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА Іваніл Крайчев

ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Бадеха

Свідоцтво КВ №14877-3848Р 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.

Відповіальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передruk 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.</p

КОПЛАВІКС®

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

ОПТИМАЛЬНІ ДОЗИ¹

Встановлений профіль безпеки⁴

СУЧАСНА ФОРМА ВИПУСКУ²

Фіксована комбінація

ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ³

Зменшення кількості таблеток



-25%*



КОПЛАВІКС® 75 мг / 75 мг

Клопідогрель / Кислота ацетилсаліцилова

Для перорального застосування

Зареєстровано в Україні

Реєстраційне посвідчення № UA/11680/01/02

28 таблеток, вкритих оболонкою

sanofi aventis

А тепер й більш доступне
лікування для пацієнтів!*

Клінічні характеристики⁴.

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

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

Побічні реакції. Часті: гематоми, носові кровотечі, слунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі, диспесія, поява синців, кровотеча в місці проколування та ін.

* В рамках Медично-соціальної програми «ДОПОМОГА СЕРЦЮ» пацієнти, що перенесли гострий коронарний синдром, мають можливість з метою підвищення прихильності до лікування отримувати протягом 12 місяців. інформацію щодо ризиків виникнення та засобів профілактики серцевих нападів і важливості дотримання рекомендованого лікарем курсу лікування, а також наростиючу знижку на препарат Коплавікс® від 15% до 25% на упаковку з урахуванням ПДВ від роздрібної ціни в аптеках-учасниках програми. Організатор програми: ТОВ «Медікард». З деталями програми можна ознайомитися за телефоном 0 800 210 900. Дзінки у межах України безкоштовні. Пропозиція дійсна з 01.01.2015 по 31.12.2015 на території України. ¹ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054. ² Yusuf S. et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. Eur Heart J. 2014; 35 (6): 353–364. ³ Pierre Deharo, Jacques Quilici et al. Fixed-dose aspirin–clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology 172 (2014) e1–e2. ⁴ Інформація подана скороочено. Для отримання повної інформації про побічні реакції та особливості використання обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Коплавікс®. Р.П. в Україні № UA/11680/01/02. Наказ МОЗ України № 124 від 06.03.2015.

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

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

UA.CLO.14.12.10

SANOFI

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Антагонисти минералокортикоїдних рецепторів

при хроніческій сердечній недостаточності: фокус на спиронолактон

А.Н. Беловол, И.И. Князькова 45-46

Аневризма висхідного відділу аорти: вікові особливості,

критерії прогресування та стратифікація факторів ризику ускладнень

О.О. Кавацюк, Н.Ю. Осовська 47-49

Практичні питання сучасної антитромботичної терапії хворих

з фібріляцією передсердь після черезшкірних коронарних

втручань на фоні стабільної ішемічної хвороби серця

або гострого коронарного синдрому

В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук 51-53

РЕВМАТОЛОГІЯ

Ефективная и рациональная терапия остеоартрита:

что предпочесть?

О.Б. Яременко, Д.Г. Рекалов, О.П. Борткевич 7, 8

Преемственность биологической терапии

ювенильного ревматоидного артрита

Т. Авчин, В. Панавиэне, М. Пилеските 16-17

Стандартизовани підходи до діагностики та лікування

ревматичних хвороб

В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич 54-55

Биологическая терапия в лечении ЮРА:

как обеспечить ее непрерывность в Украине?

Т.В. Марушко, И.Ю. Головач, О.П. Борткевич и др. 56-58

Диагностика подагри:

рекомендации и клиническая практика

И.И. Князькова, Л.В. Шаповалова 59-61

Симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії

в лікуванні різних фенотипів остеоартриту

та у світлі останніх рекомендацій

І.Ю. Головач 63-64

КАРДІОХІРУРГІЯ

Громадська ініціатива «Stent for Life»: перспективи

ефективного лікування інфаркту міокарда в Україні

В.В. Шафранський, С. Ліндер, М.Ю. Соколов та ін. 24-25

ПРЕМІЯ ГАЛЕНА 2007 за найкращий біотехнологічний препарат*

ХУМИРА В ТЕРАПІЇ ЮРА
ТЕПЕРЬ У ДЕТЕЙ С 2 ЛЕТ

- зарегистрирована новая форма выпуска в виде флакона 40 мг
- более 80% пациентов с полиартрикулярным ЮРА достигают минимальной активности заболевания при применении Хумиры¹
- устойчивый клинический эффект при терапии Хумирай у пациентов с ЮРА сохранялся на протяжении 6 лет наблюдения^{2**}
- быстрое увеличение роста у детей, получающих Хумири^{3**}
- благоприятный профиль безопасности при применении у детей с ЮРА⁴

1. Ruperto et al. Pediatric Rheumatology 2014; 12(Suppl 1):P9

2. Lovell DJ, et al.: NEJM. 2008; 359:810-820

3. Daniel J. Kingsbury. Clinical and Functional Outcomes in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Following Treatment with Adalimumab. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ABSTRACT NUMBER: 2452

4. Kingsbury D, et al. Clin Rheumatol (2014) 33:1433–1441

* Премія Галена 2007 отримала компанія Abbott за найкращий біотехнологічний препарат, первісно зарегістрованний повністю людським антителом (<http://www.prixgalien.com>)^{**}исследование у детей от 4 лет

Інформація предназначена для спеціалістів: медичних та фармацевтических робітників

Дата одобрення: листопад 2015 UAHUR150096



Краткая информация о лекарственном средстве Хумира®

Регистрационное удостоверение: № УА/13612/01/01 от 29.04.2014, действительно до 29.04.2019.

Состав: 0,8 мл раствора содержит 40 мг адалимумаба.

Форма выпуска. Раствор для инъекций.

Иммунологические и биологические свойства.

Хумира (адалимумаб) – это рекомбинантный моноклональный иммуноглобулин человека (IgG), который содержит только пептидные цепи иммуноглобулина человека (IgG), что облегчает его взаимодействие с рецепторами ФНО-β5 и p75 на поверхности клетки. ФНО – это естественные цитокины, принимающие участие в нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма.

Показания к применению.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Хумира назначается в монотерапии для лечения активного полиартрикулярного артрита у детей в возрасте от 2 до 12 лет, которые не получили адекватного ответа на терапию орими или несколькими базовыми модифицирующими противоревматическими препаратами. Хумира может применяться в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата, или когда продолжение терапии метотрексатом неприемлемо.

Способ применения и дозы.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). Раствор для инъекций Хумира для детей в возрасте от 2 до 12 лет с полиартрикулярной формой ЮРА зависит от площади поверхности тела и составляет 24 мг/м² с максимальной дозой 20 мг (для детей от 2-4 лет) и 40 мг (для детей от 4-12 лет) 1 раз в 2 недели.

подкожно. Объем раствора препарата для разового введения рассчитывается на основе роста и массы тела (см. таблицу в инструкции по медицинскому применению).

Для детей в возрасте от 13 лет с полиартрикулярной формой ЮРА доза препарата составляет 40 мг 1 раз в 2 недели независимо от площади поверхности тела.

Клинический ответ в соответствии с существующими данными обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии у пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается клинический ответ на лечение.

Введение.

Хумира необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения техники подкожного введения. Полная информация о способе применения и процедуре применения содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Полная последовательность введений содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к адалимумабу или какому-либо другому компоненту препарата, антибиотикам, барбитуратам или любым тяжелым инфекциям, такие как сепсис и отторгнутые антигены, связанные с иммунной системой и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA).

Условия отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Хумира® (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014, внесено изменения приказом МЗ Украины № 489 от 04.08.2015).

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине:
ул. Жилянская 110, 8 этаж
01032, г. Киев, Украина
тел.: +380 44 498 08 00
факс: +380 44 498 08 01
abbvie.com

abbvie

Передплатити журнал
«СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ»

у будь-якому відділенні «Укрпошти»
за передплатним каталогом у розділі
«Охорона здоров'я. Медицина»,
а також у редакції «Видавничого дому
«Здоров'я України» (тел. (044) 364-40-28)



передплатний індекс – 49291

Преемственность биологической терапии ювенильного ревматоидного артрита

Переход пациентов с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит» (ЮРА) под наблюдение «взрослых» ревматологов – непростой процесс, который вызывает большое количество вопросов. Как преодолеть многочисленные организационные, психологические и другие проблемы, с которыми сталкиваются в этот период пациенты с ЮРА – уже не дети, но еще и не взрослые люди, чувствующие ответственность за собственное здоровье? Как обеспечить непрерывность оказания им медицинской помощи и преемственность биологической терапии, приобретающей сегодня все большую актуальность в лечении ревматологических заболеваний? Участники научно-практической конференции с международным участием «Преемственность биологической терапии: от детей к взрослым. Решение неотложных проблем в Украине» (16 октября, г. Киев) получили возможность услышать ответы на эти и другие вопросы от ведущих украинских и зарубежных ученых-ревматологов.

В ходе мероприятия делегаты из Словении и Литвы поделились собственным опытом ведения пациентов с ЮРА, а также рассказали о наиболее эффективных подходах к терапии данной патологии, использующихся в настоящее время.



Одним из центральных событий конференции стало выступление профессора Тадея Авчина (Университетский медицинский центр г. Любляны, Словения), которое было посвящено сходствам и различиям между ЮРА и РА, а также современным методам терапии ЮРА.

– Успех ведения пациента с ЮРА при переходе под наблюдение «взрослого» ревматолога во многом зависит от понимания врачом особенностей течения ЮРА, знания современной классификации заболевания, умения оценить активность ЮРА и терапевтический ответ на лечение. ЮРА и РА имеют значительные различия в своих клинических фенотипах и исходах. ЮРА – более гетерогенная по сравнению с РА патология, имеющая несколько различных фенотипов, тогда как для РА характерны более неблагоприятные исходы. В 2004 г. экспертами Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) был осуществлен пересмотр классификации ЮРА и выделены следующие подтипы заболевания:

- системный артрит;
- олигоартрит (персистирующий и распространенный);
- полиартрит, негативный по ревматоидному фактору (РФ);
- полиартрит, положительный по РФ;
- псoriатический артрит;
- энзезит-ассоциированный артрит;
- неклассифицированные артриты.

Следует отметить, что данная классификация не валидирована клинически и используется с целью оптимизации проведения дальнейших исследований в области этиологии и патогенеза ЮРА.

Результаты клинических, иммунологических и генетических исследований позволили определить наличие двух различных патогенетических подтипов ЮРА: олиго-/полиартикулярный ЮРА и системный ЮРА. В основе их развития лежат нарушения адаптивного и врожденного иммунитета соответственно (Y.T. Lie et al., 2011).

Наиболее изучены следующие варианты ЮРА (Martini et al., 2012):

- олигоартрит;
- РФ-положительный полиартрит;
- энзезит-ассоциированный артрит;
- системный артрит.

Олигоартрит является наиболее распространенным вариантом ЮРА и встречается примерно в 50% случаев. Чаще всего олигоартрит диагностируется у девочек в возрасте от 2 до 6 лет; отмечается высокая частота развития хронического переднегоuveита (около 30%); большинство пациентов положительны по антинуклеарным антителам – АНА ($\geq 1:160$). Для этого варианта ЮРА характерен благоприятный прогноз и длительная ремиссия.

РФ-положительный полиартрит при ЮРА характеризуется клиническими, лабораторными и генетическими признаками, которые идентичны таковым у РФ-положительных пациентов с РА. На РФ-положительный полиартрит приходится до 5% случаев в структуре всех вариантов ЮРА.

Энзезит-ассоциированный артрит встречается в 5-10% случаев у пациентов с ЮРА, его клинические признаки аналогичны таковым при спондилоартрите у взрослых. У большинства пациентов выявляют положительный HLA-B27 антиген. В данной подгруппе больных также

отмечается значительная доля неклассифицированных спондилоартритов.

Для системного варианта ЮРА (10-15% случаев) характерны выраженные патологические системные проявления и неблагоприятный прогноз. Клиническая картина аналогична таковой при болезни Стилла. В 10% случаев системный вариант ЮРА осложняется синдромом активации макрофагов.

Такие варианты ЮРА, как РФ-негативный полиартрит и псoriатический артрит, в настоящее время мало изучены.

РФ-негативный полиартрит – гетерогенное патологическое состояние, встречающееся в 20% случаев и включающее, по крайней мере, 2 различных клинических фенотипа. Клиническая картина первого фенотипа схожа с таковой при олигоартрите: дебют в раннем детском возрасте, асимметричное поражение суставов, более высокая распространенность среди девочек, повышенный риск развитияuveита, положительные АНА. Клиническая картина второго сходна с таковой при РФ-отрицательном РА: симметричное поражение больших и малых суставов, дебют заболевания в школьном возрасте и отрицательные АНА (Martini et al., 2012).

Поскольку основной целью терапии ЮРА является достижение длительной ремиссии, крайне важно правильно оценивать эффективность проводимого лечения. В качестве золотого стандарта оценки терапевтического ответа у пациентов с различными вариантами ЮРА используются критерии Американской коллегии ревматологов (JIA ACR):

- количество суставов, вовлеченных в активный процесс;
- количество суставов с ограниченной подвижностью;
- общая оценка активности заболевания по мнению врача;
- оценка пациентом/родителями состояния здоровья;
- оценка функциональной активности по опроснику CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire);
- лабораторные показатели активности (скорость осаждения эритроцитов – СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ).

Показатели JIA ACR 30, 50 и 70 определяются как улучшение на 30, 50 или 70% соответственно по сравнению с исходным значением не менее чем трех из шести показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем одного показателя. Неэффективность лечения констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по критериям JIA ACR в течение 3 мес.

Кроме того, для оценки активности ЮРА используется шкала JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Активность заболевания по этой шкале определяется как арифметическая сумма баллов по таким показателям: общая оценка врачом; оценка родителями/пациентом; оценка состояния 71, 27 или 10 определенных суставов и подсчет количества суставов с активным артритом (JADAS71, JADAS27 и JADAS10 соответственно); СОЭ.

В настоящее время в лечении пациентов с ЮРА используется стратегия «Treat to Target» – лечение до достижения цели, в соответствии с которой целью терапии является достижение клинической ремиссии или, по крайней мере, минимизация активности заболевания.

К критериям клинической ремиссии у пациентов с ЮРА (C. Wallace et al., 2011) относятся:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;

- отсутствие активногоuveита;
- нормальный показатель СОЭ и/или СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по визуальной аналоговой шкале);
- утренняя скованность <15 мин.

Общее количество баллов по шкале JADAS должно составлять ≤1.

Чтобы констатировать отсутствие активности заболевания (неактивная фаза), состояние пациента должно удовлетворять всем перечисленным критериям.

Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если заболевание находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 мес подряд. Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается при неактивном состоянии заболевания на протяжении 12 мес подряд без применения противоревматических препаратов.

Важная роль в реализации стратегии «Treat to Target» принадлежит биологической терапии, которая в последние годы широко внедряется в клиническую практику и зарекомендовала себя как эффективный метод достижения ремиссии у пациентов с ЮРА.

В связи с большим количеством молекул-мишеней, воздействие на которые потенциально может подавлять воспалительный процесс при ЮРА, разработан ряд лекарственных средств из этой группы. Одной из наиболее важных молекул-мишеней является фактор некроза опухоли (ФНО), который оказывает множество биологических эффектов и способствует персистенции воспалительного процесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани за счет прямого действия на синовиальные фибробласты, хондроциты и остеокласты. Ингибиторы ФНО являются наиболее широко применяемыми биологическими агентами в мире.

Биологические препараты (БП) обеспечивают характерный выраженный клинический эффект, достижение быстрого и значительного улучшения и обладают доказанной способностью замедлять деструкцию суставов. Характерная черта БП – потенцирование эффекта при сочетании с базисными болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами (БМПП), в первую очередь с метотрексатом. Ввиду высокой эффективности при РА и ЮРА, в том числе у резистентных к обычной терапии пациентов, в настоящее время биологическая терапия занимает второе по значимости место (после БМПП) в лечении этого заболевания.

БП показаны, если терапия препаратами из группы БМПП (такими как метотрексат) неэффективна или плохо переносится. Кроме того, биологическая терапия может применяться перед или одновременно с назначением метотрексата при тяжелом ЮРА, например в случае вовлечения шейного отдела позвоночника, тазобедренного сустава и при деструктивных изменениях в суставах. Согласно последним рекомендациям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) отсутствие терапевтического ответа на метотрексат не является необходимым условием для применения ингибиторов ФНО адалимумаба и этанерцепта у пациентов с ЮРА.

Ингибитор ФНО адалимумаб был одобрен FDA для лечения ЮРА в 2008 году. Показанием для назначения данного препарата стало наличие полиартикулярного варианта ЮРА у детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. В Украине адалимумаб зарегистрирован для лечения детей в возрасте от 2 до 17 лет с полиартикулярным вариантом ЮРА.

Эти рекомендации базируются на данных рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании D.J. Lovell и соавт. была изучена эффективность адалимумаба в длительной терапии полиартрикулярного варианта ЮОРА у детей. Участниками исследования были дети в возрасте от 4 до 17 лет с активным ЮОРА, ранее получавшие нестероидные противовоспалительные препараты. Адалимумаб назначался в дозе 20-40 мг в неделю в виде монотерапии либо в составе комбинированной терапии с метотрексатом. Согласно результатам исследования эффективность адалимумаба по критериям ЛА АСР оставалась стабильной или повышалась в течение всего периода лечения (104 недели), как при монотерапии, так и при одновременном назначении метотрексата.

В последние годы сформировался ряд новых стратегий биологической терапии ЮОРА. Было доказано, что ранний ответ на биологическую терапию обеспечивает более благоприятные долгосрочные исходы ЮОРА (Tynjala et al., 2011), и раннее назначение БП стало одним из основных принципов ведения пациентов с ЮОРА. Другим важным принципом является возможность переключения пациента с одного БП на другой в случае неэффективности первого.

Учитывая тот факт, что продолжительность заболевания непредсказуема, терапия может быть прекращена только после достижения длительной (12-24 мес) клинической, иммунологической и рентгенологической ремиссии. Следует отметить, что, по данным исследований, у 50% больных удается достичь клинической ремиссии с помощью медикаментозной терапии, однако у 40-70% пациентов с клинической ремиссией на протяжении 3 лет после прекращения терапии могут развиваться обострения. Больные с высокой активностью ЮОРА, как правило, достигают ремиссии, однако редко прекращают терапию в течение 5 лет после диагностирования заболевания. Таким образом, многие пациенты с ЮОРА, которые переходят под наблюдение «взрослого» ревматолога, могут рассчитывать на полный контроль симптомов заболевания, однако в большинстве случаев нуждаются в продолжении применения БМПП либо биологической терапии.

Большой интерес слушателей вызвал доклад профессора Виолеты Панавиене (Литва) «Рекомендации по переходу пациента в детской ревматологии».



— Переход пациента от детского к «взрослому» ревматологу всегда сопряжен с определенными трудностями. К сожалению, психологические и организационные проблемы, возникающие во время перехода, могут негативно оказываться на долгосрочных результатах терапии, проведенной в детском возрасте. Так, согласно данным одного из последних исследований ошибки при переходе пациента во взрослую ревматологию могут существенно ухудшить долгосрочный прогноз заболевания (M. Prior et al., 2014).

Для понимания трудностей, возникающих во время перехода пациента с ЮОРА под наблюдение «взрослого» ревматолога, следует обратить внимание на основные отличия в оказании медицинской помощи в детских и взрослых медицинских центрах. Взаимодействие врачей, пациентов и их родителей внутри детского центра во многом носит неформальный характер. Детские ревматологи рассматривают родителей как партнеров-экспертов, играющих важную роль в обеспечении успешного лечения детей. Кроме того, во многих детских центрах работают мультидисциплинарные команды, в которые входят специалисты по реабилитации и психологической поддержке (R. Lynn et al., 2015). Внимание специалистов взрослого центра, напротив, сосредоточено на пациенте, от которого требуется самостоятельное управление своим лечением. В отличие от детских центров, взаимодействие «врач-пациент» здесь носит более формальный характер, а поддержка мультидисциплинарной команды используется реже. Следует также принимать во внимание, что «взрослые» ревматологи могут обладать ограниченными знаниями о детских ревматологических заболеваниях и недостаточным пониманием особенностей развития организма в подростковом возрасте (R. Lynn et al., 2015).

Основными задачами при переходе пациента с ЮОРА под наблюдение во взрослую ревматологическую службу являются:

- обеспечение высокого качества координированной, бесперебойной, гибкой и всесторонней медицинской помощи пациенту с учетом его возраста, культуры и развития;
- развитие у молодых пациентов навыков общения, принятия решений, уверенности, самопомощи, самоопределения и самозащиты, а также улучшение качества их жизни в перспективе;
- обеспечение поддержки родителей/опекунов молодого пациента во время этого процесса.

Чтобы начать процесс перехода, необходимо наличие одобренного и подписанныго согласия пациента. Важным условием также является возможность гибкого планирования перехода, связь между «взрослым» и детским ревматологом, обучение и поддержка больного. Таким образом, переход пациента является сложным поэтапным процессом, который должен одновременно контролироваться как детским, так и «взрослым» ревматологом.

В Литве пациенты с ЮОРА переходят под наблюдение во взрослые клиники без изменения диагноза и без прерывания терапии, что обеспечивает непрерывность лечения больного. Закупка биологических препаратов в Литве производится государством, и за последние годы биологическая терапия благодаря доказанной эффективности в лечении ЮОРА прочно вошла в клиническую практику.

Однако все еще остаются нерешенные проблемы, такие как централизованный заказ препаратов, в ходе которого выбирается только один, наиболее дешевый БП. В связи с этим пациенты, нуждающиеся в назначении другого БП, могут не получить индивидуализированную терапию. В Литве также отсутствуют специализированные центры, в которых осуществляется переход пациентов с ЮОРА из детской во взрослую ревматологию. Кроме того, в некоторых случаях взрослые ревматологи в недостаточной степени доверяют диагнозам, поставленным детскими ревматологами, что становится причиной изменения терапии.

Профессор Маргарита Пилеските (Литва) выступила с докладом «Перевод пациентов с ЮОРА в Литве: взгляд на проблему с точки зрения взрослого ревматолога», отметив ряд особенностей течения ЮОРА.



Как известно, основной целью терапии ЮОРА является достижение ремиссии. Однако при оценке активности заболевания «взрослый» ревматолог зачастую сталкивается со следующими проблемами:

- несмотря на достижение клинической ремиссии, у пациента может сохраняться боль в суставах, которая обусловлена не воспалением, а биомеханическими причинами;
- утренняя скованность является недостаточно точным критерием, чтобы отличить биомеханическую боль от синовита;
- у пациентов с активным заболеванием может отсутствовать выраженное повышение СОЭ и уровня СРБ.

Поскольку при ЮОРА воспалительный процесс протекает на фоне активного развития костной системы, у пациентов часто наблюдаются ортопедические осложнения, не характерные для взрослых больных. При ЮОРА может отмечаться как преждевременное закрытие зон роста костей в подростковом возрасте, так и избыточный рост в возрасте до 9 лет, что приводит к неодинаковой длине нижних конечностей. Аналогичные изменения наблюдаются в верхних конечностях, а также в мелких суставах. У 40% пациентов развивается дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, особенно при полиартрикулярном и системном варианте ЮОРА. Кроме того, при дебюте ЮОРА в возрасте до 4 лет существует повышенный риск микрогнатии (недоразвитие нижней челюсти). При полиартрикулярном и системном варианте дебюта ЮОРА может развиваться поражение межпозвонковых суставов шейного отдела позвоночника, что в дальнейшем приводит к ограничению роста позвонков и укорочению шеи. Следует отметить, что поражение шейного отдела позвоночника в значительной степени коррелирует с вовлечением в патологический процесс височно-нижнечелюстного сустава.

Ортопедическая хирургия у пациентов с тяжелыми формами ЮОРА сопряжена с рядом трудностей, обусловленных контрактурами, остеопенией и аномальной морфологией костной ткани. Зачастую такие больные нуждаются в индивидуальном изготовлении протезов. Необходимо также учитывать, что пациенты молодого возраста склонны к активному образу жизни и им не подходят протезы, которые часто используются в пожилом возрасте.



Таким образом, дополнительной проблемой является ограниченный срок службы доступных протезов.

Для ЮОРА с олигоартритом и серонегативным полиартритом характерен повышенный риск развития переднего увеита, особенно если дебют ЮОРА произошел в возрасте до 7 лет. По данным исследований, более чем у 50% пациентов с ЮОРА и диагностированным в детском возрасте увеитом данное осложнение продолжает персистировать во взрослом возрасте. Взрослые пациенты с увеитом, как правило, обращаются за медицинской помощью до развития необратимых изменений. Однако у более 20% больных с увеитом прогнозируется развитие катаракты, глаукомы и частичной потери зрения. Следует отметить, что введение в клиническую практику ингибиторов ФНО позволило значительно улучшить исходы в данной популяции.

ЮОРА оказывает существенное влияние на психологическое состояние пациентов. Боль, повышенная утомляемость и функциональные расстройства значительно снижают качество жизни больных ЮОРА, что не может не отражаться на их психоэмоциональном статусе. Кроме того, при дебюте ЮОРА в подростковом возрасте наблюдается увеличение частоты симптомов тревожных расстройств на 30% по сравнению с пациентами, у которых дебют ЮОРА произошел в раннем детском возрасте.

Исходы ЮОРА зависят от варианта заболевания и от правильно выбранной стратегии терапии. За последние годы исходы заболевания значительно улучшились, и большую роль в этом сыграли более ранняя диагностика и внедрение новых методов лечения, в том числе — биологической терапии. Однако пациенты с ЮОРА во взрослой ревматологической практике все еще подвержены многочисленным рискам. Об этом свидетельствует и значительно более высокий уровень смертности по сравнению с общей детской популяцией. Повышенный риск смерти также сохраняется у пациентов взрослого возраста с ЮОРА в анамнезе. Причинами смерти у них часто становятся такие осложнения, как сепсис, амилоидоз и аутоиммунные заболевания.

Профессор М. Пелиските рассмотрела проблемы обеспечения преемственности ведения пациентов с ЮОРА, которые могут возникать, в частности, из-за недостаточной информированности родителей и ребенка о процессе перехода к «взрослому» ревматологу. Кроме того, длительный стаж заболевания и значительная опека детей с ЮОРА лечащими врачами в детских медицинских центрах приводят к тому, что родители и пациенты рассчитывают на такой же уровень внимания со стороны «взрослых» ревматологов. При отсутствии прежней опеки у родителей и ребенка часто снижается приверженность к лечению у «взрослого» специалиста.

С другой стороны, «взрослым» ревматологам необходима подробная информация о течении заболевания в детском возрасте, учитывая наличие нескольких клинических фенотипов ЮОРА. Большое значение имеет информация, содержащаяся в медицинской документации больного, которую «взрослые» ревматологи нередко получают в неполном объеме. Таким образом, организация полной передачи медицинской документации из детской ревматологии во взрослую является важным условием продолжения успешной терапии.

На основании вышесказанного можно заключить, что поскольку ЮОРА часто продолжает манифестирувать во взрослом возрасте, данная популяция пациентов нуждается в тщательном наблюдении со стороны «взрослых» ревматологов. В жизни молодых взрослых пациентов с ЮОРА одновременно происходит множество перемен: выход из под опеки родителей и начало независимой жизни; потеря контакта с педиатром, детским ревматологом и другими специалистами; начало взаимодействия с новой, и потенциально сложной для понимания, системой здравоохранения. Таким образом, пациент с ЮОРА покидает ориентированную на семью педиатрическую модель оказания медицинской помощи и переходит к пациент-ориентированной взрослой модели, требующей высокого уровня индивидуальной ответственности и инициативности.

Выводы

• ЮОРА представляет собой гетерогенное заболевание, которое включает несколько клинических и патогенетических фенотипов, не всегда схожих клинически с РА.

• ЮОРА может иметь различный характер течения, в том числе с длительными ремиссиями.

• Ранняя интенсивная биологическая терапия с использованием блокаторов ФНО в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных стратегий ведения пациентов с ЮОРА.

• Правильная организация процесса перехода пациента с ЮОРА от детского к «взрослому» ревматологу является необходимым условием непрерывности терапии и позволяет значительно улучшить прогноз заболевания и качество жизни.

Подготовил Игорь Кравченко

XVI Национальный конгресс кардиологов Украины:

23-25 сентября в г. Киеве состоялся XVI Национальный конгресс кардиологов Украины.
В рамках конгресса были проведены совместная научная сессия Европейского общества кардиологов (ESC) и Ассоциации кардиологов Украины, Международный симпозиум по проблемам лечения артериальной гипертензии (АГ), научные заседания, посвященные современным стандартам лечения различных категорий кардиологических пациентов, новым подходам к ведению больных с коморбидностями, обеспечению преемственности в предоставлении кардиологической и кардиохирургической помощи и многим другим важным вопросам.
В очередной раз внимание врачей и представителей прессы было привлечено к проблеме влияния стресса на состояние здоровья населения, которой была посвящена пресс-конференция «Стресс и сердечно-сосудистые заболевания».

Академик НАН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко



отметил в ходе пресс-конференции, что сегодня накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи стресса во время военных действий с увеличением уровня сердечно-сосудистой заболеваемости. Общественно-политические потрясения в Украине, пребывание людей в зоне АТО, участие в боевых действиях, потеря близких – все это приводит как к возникновению новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний, так и к обострению хронической патологии. Специалисты ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАН Украины, выезжающие в освобожденные города – Краматорск и Славянск – для оказания консультативной и медицинской помощи населению, констатируют, что пережитые потрясения обусловили увеличение частоты возникновения нарушений ритма сердца (повысилась частота срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов), внезапной кардиальной смерти, обострений ишемической болезни сердца (ИБС) и других кардиологических заболеваний. В данной ситуации остро стоит вопрос о развитии системы оказания психосоциальной помощи населению, а также об активном участии врачей общей практики в диагностике и лечении психических нарушений у пациентов. Сегодня в условиях реальной практики врач должен уметь выявить уже на первом приеме наличие у пациентов признаков повышенной тревожности, депрессии, стресса и назначить дополнительную терапию, которая поможет откорректировать данные нарушения. Важной задачей также является формирование профессионального сотрудничества между психотерапевтами и специалистами, занимающимися лечением соматических заболеваний. В настоящее время в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАН Украины получен опыт такого сотрудничества – специалисты в области психиатрии консультируют пациентов, нуждающихся в психотерапевтической помощи. Это особенно актуально сегодня, когда в больницы Киева и других крупных городов Украины поступают жители из зоны АТО и военные, принимавшие участие в боевых действиях.

В ходе совместной научной сессии ESC и Ассоциации кардиологов Украины выступил профессор Марио Марзилли (Италия) с докладом, посвященным новым взглядам на энергетический метаболизм сердца и оптимизацию лечения пациентов с ИБС.



– Стабильная стенокардия напряжения является широко распространенным инвалидизирующим заболеванием, которое в общей популяции встречается с частотой 20-50 тыс. случаев на 1 млн человек. В западных странах среди населения старше 40 лет ежегодная частота ее возникновения составляет приблизительно 0,5%.

В руководстве ESC по ведению больных со стабильной стенокардией напряжения указывается, что «наиболее частой причиной ишемии миокарда является ИБС атеросклеротического генеза». В то же время «те редкие заболевания сердца, при которых обструктивный атероматоз коронарных сосудов отсутствует ... в этом документе не рассматривались».

На сегодня существуют два вопроса, на которые следует попытаться ответить.

1. Действительно ли атероматозная обструкция венечных артерий является обязательным условием формирования стенокардии?

2. Является ли устранение стеноза достаточно эффективным методом лечения стенокардии?

Как показали результаты международного многоцентрового регистра CONFIRM (V. Cheng et al., 2011), в котором изучали точность претестовой вероятности ИБС, у «бессимптомных» мужчин, среди которых не было выявлено ни одного пациента с пороговой претестовой вероятностью гемодинамически значимого стеноза (CAD50%), его истинная распространенность составляла (в зависимости от возраста) от 5 до 38%. У пациентов с неангинозной болью в грудной клетке почти во всех возрастных группах

распространенность верифицированного CAD50% оказалась существенно выше, чем этого можно было бы ожидать, основываясь на результатах претестовой оценки. Напротив, в случаях атипичной и типичной стенокардии верифицированный CAD50% устанавливали гораздо реже (в ≥2 раза). Практически такие же закономерности были выявлены и у женщин.

По данным рандомизированного контролируемого испытания (РКИ) COURAGE, у пациентов с ИБС как чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧВКА) с последующим назначением медикаментозной терапии, так и медикаментозная терапия без ЧВКА существенно снижают частоту приступов стенокардии. Через 1 и 3 года от начала лечения этот показатель становится достоверно ниже у больных, перенесших ЧВКА. Однако спустя 5 лет результаты обоих подходов становятся сопоставимыми.

В крупных РКИ BARI, CABRI, RITA, EAST было показано, что после реваскуляризации миокарда часто сохраняется клиника стенокардии либо положительные результаты стресс-тестов. Более того, ЧВКА по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией не улучшает прогноз, т.е. не снижает риск летального исхода, сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда или повторной реваскуляризации. Это было продемонстрировано в РКИ COURAGE и подтверждено выводами крупного метаанализа, выполненного S. Purushogi и соавт. (2012).



Следовательно, связь между обструктивным атеросклерозом коронарных артерий и возникновением ИБС во многом иллюзорна (M. Marzilli et al., 2012). В этом нас убеждает следующее: 1) у большинства больных с типичной стенокардией отсутствует атеросклеротическая окклюзия коронарных артерий; 2) у многих пациентов с коронарным стенозом стенокардия не возникает; 3) использование общепринятого в настоящее время классического, «блестечно-центрического», подхода приводит к неверной диагностике и неэффективности терапии.

Классический подход к лечению ИБС сосредоточен на атеросклеротической бляшке, наличие которой пытаются верифицировать с помощью всех доступных методов диагностики (ангиографии, внутрисосудистой сонографии и т.д.). Новый подход фокусируется на ишемии миокарда, для которой критическая атеросклеротическая обструкция коронарных артерий является лишь одной из возможных причин. Другими причинами служат агрегация тромбоцитов и формирование тромба, вазоспазм, эндотелиальная и микроваскулярная дисфункция, воспаление. Иными словами, ИБС представляет собой сложный мультифакторный синдром, который вызывается различными сосудистыми и неваскулярными механизмами и требует терапии, основанной, в идеале, на распознавании всех механизмов у каждого пациента.

В отличие от более ранних редакций в Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ИБС 2013 г. диагностические и прогностические алгоритмы учитывают возможность не только атеросклеротического сужения, но и микроваскулярной дисфункции и коронарного вазоспазма. Таким образом, лечение ИБС теперь не основывает исключительно на особенностях анатомии венечных артерий. Кроме того, в современных европейских рекомендациях стали различать результаты диагностического тестирования и прогностической оценки. Это связано с появлением доказательств того, что влияние реваскуляризации на прогноз может быть гораздо меньшим, чем представлялось до сих пор.

Таким образом, пришло время переосмыслить традиционные взгляды на природу ИБС и задуматься о фундаментальных процессах, лежащих в основе развития данного заболевания.



«Электрическая нестабильность миокарда и угрожающие жизни аритмии после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» – так назывался доклад члена-корреспондента НАН Украины, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАН Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Пархоменко.



Профессор А.Н. Пархоменко отметил, что жизнеугрожающие аритмии (желудочковые тахикардии и фибрилляция желудочков), возникающие у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), существенно ухудшают прогноз, увеличивая риск внезапной смерти. Таким образом, важной задачей является разработка методов профилактики желудочковых аритмий при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и идентификация пациентов с высоким риском их развития. Для этого необходимо изучение факторов риска возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма при ОИМ и понимание механизмов их развития. Данные вопросы сегодня активно обсуждаются на международных научных форумах по электрофизиологии, аритмологии и неотложной кардиологии.

Механизмы аритмогенеза при ишемии или реперфузии миокарда очень сложны, и центральную роль в развитии желудочковых аритмий при ОИМ отводят механизму re-entry, который формируется при наличии зон миокарда с неоднородными электрофизиологическими свойствами, то есть находящихся в разных фазах возбуждения и восстановления. Большое значение в аритмогенезе на ранних стадиях развития ОКС имеет возникновение в миокарде очагов повышенного автоматизма. Триггерный механизм развития желудочковых аритмий при ОИМ характеризуется образованием в структурах миокарда фокусов, имеющих повышенную амплитуду волн ранней и/или поздней деполяризации.

К числу важных факторов, воздействующих на субстрат аритмий в миокарде, относят изменения нейрогуморальных систем, электролитный и кислотно-основный дисбаланс, а также коагулационные нарушения.

Жизнеугрожающие аритмии могут возникать не только при ишемии, но и при восстановлении кровотока в инфаркт-зависимых артериях. Реперфузионные аритмии рассматриваются как одно из проявлений реперфузионного повреждения миокарда на микрососудистом клеточном уровне.

У пациентов с ОКС могут развиваться ранние (в первые 24 ч, в том числе на фоне реперфузионной терапии) и поздние желудочковые аритмии (в период >24 ч после развития события). Поздние аритмии характеризуются формированием в миокарде устойчивого аритмогенного субстрата и худшим прогнозом.

Сегодня в качестве основных независимых предикторов возникновения жизнеугрожающих аритмий при ОКС рассматривают ЭКГ-признаки ишемии миокарда (злевация или депрессия сегмента ST), блокад сердца, наличие у пациента хронического обструктивного заболевания легких, АГ.

Основы формирования устойчивого аритмогенного субстрата жизнеугрожающих аритмий в постинфарктном периоде закладываются во время раннего ремоделирования полости сердца, формирования рубца, и таких пациентов можно и следует идентифицировать из общей популяции для назначения своевременной активной терапии с целью предотвращения возникновения эпизодов опасных аритмий.



Современные взгляды на лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Одним из методов обнаружения аритмогенного очага является провокация аритмии (желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков) во время электрической стимуляции сердца. Ее появление свидетельствует о наличии электрической нестабильности сердца и возможности реализации проаритмогенной активности в будущем.

В 1972 г. H. Wellens и соавт. впервые описали индукцию желудочковой тахикардии при программируемой электрической стимуляции желудочек сердца (ПСЖС). В 1986 г. R. Dennis и соавт. разработали методику программируемой стимуляции с целью идентификации пациентов с ОИМ с высоким риском возникновения спонтанной устойчивой желудочковой тахикардии, у которых еще не было приступов аритмии. Было показано, что наличие индуцированной желудочковой тахикардии во время ПСЖС является независимым предиктором развития спонтанной жизнеугрожающей аритмии и смерти. С этого времени электрофизиологическое исследование приобретает все большее значение в выявлении и ведении больных с подозреваемой желудочковой аритмией. В начале 2000-х гг. данный метод стали широко применять за рубежом для отбора пациентов высокого риска с целью установки кардиовертеров-дефибрилляторов (КД), поскольку медикаментозная терапия у таких больных часто оказывается неэффективной. Показано, что у пациентов после ОИМ, отобранных с помощью данного метода для имплантации КД, уровень смертности значительно снижается.

Лечение больных, перенесших ОИМ и имеющих высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий, должно быть патогенетически направленным и комплексным для воздействия на все механизмы формирования аритмогенного субстрата в миокарде. Схема лечения таких пациентов в ранние сроки развития ОИМ должна включать:

- проведение как можно более раннего восстановления кровотока – реваскуляризации миокарда (с помощью фармакологического или механического метода) для уменьшения размеров повреждения сердца;
- электролиты (калий и магний), особенно у пациентов с гипокалиемией и гипомагниемией;
- назначение бета-адреноблокаторов (уменьшение активности симпатической нервной системы и антиишемическое действие);

- применение ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона (предотвращение ремоделирования и фиброзирования миокарда, то есть формирования субстрата аритмии);

- высокointенсивную гиполипидемическую терапию – статины в рекомендованных дозах (нормализация соотношения содержания холестерина и фосфолипидов в клеточных мембранах);

- биофлавоноиды: установлено, что стойкая мономорфная желудочковая тахикардия в 5 раз реже индуцируется у пациентов, получающих кверцетин в ранние сроки развития ОИМ, и это ассоциируется с улучшением отдаленного прогноза;
- антитромботические и антитромбоцитарные препараты (уменьшение риска тромбозов);

- возможно также использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, которые обладают антиаритмическими свойствами, однако накопленные данные в отношении предупреждения внезапной кардиальной смерти противоречивы.

Представленный комплексный подход позволяет уменьшить частоту применения антиаритмических препаратов, которые нередко обладают проаритмогенным эффектом и в ряде случаев повышают риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Ведению пациентов с АГ и сопутствующей патологией был посвящен доклад **руководителя отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Юрия Николаевича Сиренко**.

Главным принципом, на котором базируется лечение пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска (то есть практических всех больных с АГ и коморбидной патологией), является стремление к достижению и удержанию целевого уровня артериального давления (АД). Результаты недавнего метаанализа (Lancet, 2014) в очередной раз продемонстрировали, что повышенный уровень систолического АД значительно увеличивает риск развития различных СС-осложнений, начиная от нестабильной стенокардии (на 41%) и заканчивая внезапной кардиальной смертью (на 20%). Доказано, что жесткий контроль АД способствует уменьшению частоты СС-осложнений (P. Verdecchia et al., 2009), в том числе у пациентов с АГ и сахарным диабетом, который, как известно, является значимым самостоятельным фактором риска. Результаты одного из последних метаанализов прямых сравнительных исследований свидетельствуют о том, что все классы антигипертензивных препаратов, снижают АД, обеспечивают достоверное уменьшение частоты инсульта и основных СС-событий (J. of Hypertension 2015, 33: 1321-1341). Концепцию о роли снижения АД как такового в уменьшении СС-риска подтверждают и мнение экспертов

Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Так, в руководстве FDA 2015 г., содержащем требования к средствам для лечения АГ, указывается, что главной характеристикой для каждого препарата является его антигипертензивная эффективность. Таким образом, при лечении пациентов с АГ в первую очередь следует сосредоточиться на достижении целевых значений АД.

Согласно современным европейским рекомендациям по лечению АГ основной антигипертензивной терапии является блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА). Врач должен сделать выбор препарата, учитывая, что достижение целевых уровней АД у больных с коморбидными состояниями затруднено, в связи с чем им следует назначать препараты с наиболее выраженным и длительным антигипертензивным эффектом. Кроме того, важно обеспечить приверженность таких пациентов к лечению и быть уверенным в хорошей переносимости назначаемой терапии, поскольку даже самый эффективный антигипертензивный препарат оказывает необходимые эффекты только при условии его регулярного приема.

Заведующий отделом эндокринной хирургии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Сергей Макарович Черенько представил доклад «Злокачественная АГ эндокринного генеза».

Профессор С.М. Черенько отметил, что одной из наиболее частых причин злокачественной АГ являются эндокринные заболевания: феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм (ПГА), гиперкортизолемия (синдром Кушинга, особенно АКТГ-эктопический вариант). Реже развитие злокачественной АГ может быть обусловлено тиреотоксикозом, гипотиреозом, акромегалией, тяжелым гиперпатреозом, врожденной гиперплазией надпочечников. Подозревать злокачественную АГ, обусловленную эндокринными заболеваниями, следует у пациентов с яркими клиническими проявлениями эндокринных синдромов, с плохо контролируемым на фоне приема ≥3 антигипертензивных препаратов (включая диуретик) АД, у пациентов молодого возраста с инсультами, с неблагоприятным семейным анамнезом.

ПГА в настоящее время признан одной из наиболее распространенных форм эндокринной симптоматической АГ (в том числе злокачественной) – его частота в популяции пациентов с АГ, по некоторым данным, превышает 10%.

ПГА – группа состояний, при которых продукция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников непропорционально высока, полностью или частично автономна и не угнетается при нагрузке натрием.

Выделяют следующие формы ПГА:

- Спорадические (98%):
 - идиопатическая гиперплазия (одно-/двусторонняя) – 60-70%;
 - аденоама – 30-40%.
 - Семейные (до 2%):
 - глюкокортикоидчувствительные формы;
 - глюкокортикоиднечувствительные формы.

Клиническими проявлениями ПГА, кроме АГ, являются: симптомы гипокалиемии, усталость, утомляемость, общая слабость, жажда, полиурия, никтурия, парестезии, судороги, мышечная слабость, головная боль и головокружения, аритмии, инсульты (в молодом возрасте).

Следует помнить, что типичная картина ПГА наблюдается только в 20-30% случаев.

Алгоритм диагностики ПГА включает определение концентрации калия, альдостерона, активного ренина в крови и соотношения концентраций альдостерона и ренина. При этом последний показатель является гораздо более важным по сравнению с абсолютными значениями альдостерона и активного ренина. ПГА подтверждается при соотношении альдостерон/активный ренин (А/АР) >60 (концентрация альдостерона >200 пг/мл) или при соотношении А/АР >20 (концентрация альдостерона >150 пг/мл).



Терапевтическое лечение ПГА включает использование спиронолактона (25-400 мг/сут), антагонистов рецепторов альдостерона – эпнеренона (50-100 мг/сут), препаратов калия. При семейном ПГА I типа и глюкокортикоидчувствительном ПГА назначают глюкокортикоиды (дексаметазон в дозе 0,5-2 мг/сут). В качестве альтернативы или дополнительной терапии могут быть рассмотрены калийсберегающие диуретики (амилорид). Антигипертензивные препараты (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты кальция) снижают АД, но не оказывают ощущимого влияния на гиперпродукцию альдостерона.

Показаниями к хирургическому лечению являются: односторонняя аденома, односторонняя узелковая гиперплазия, асимметричная секреция альдостерона. Золотым стандартом хирургического лечения ПГА считается односторонняя лапароскопическая адреналектомия. При билатеральном поражении или отказе пациента от операции проводится лечение антагонистами рецепторов альдостерона.

Значительно более редкая по сравнению с ПГА, но наиболее драматическая причина злокачественной АГ – феохромоцитома. Диагностика первичной феохромоцитомы затруднена наличием многочисленных клинических масок, неполной и стеройдной клиникой, и классические симптомы (головная боль, сердцебиение и дрожь в теле на фоне повышения АД, потливость) могут служить основанием только для подозрения на наличие феохромоцитомы. Настройность врача могут вызвать также бледность во время приступа, эмоциональная лабильность, нарушение толерантности к глюкозе.

Скринингу подлежат пациенты с пароксизмальным течением АГ, быстро прогрессирующими или резистентной АГ, с неадекватной реакцией на антигипертензивные препараты, с указанием на наличие феохромоцитомы в семейном анамнезе. Диагноз основывается на выявлении повышенного уровня катехоламинов. Продукты их деградации – метеандренрин и норметандренрин – могут исследоваться в крови и/или моче.

В период беременности феохромоцитома проявляется независимо от срока гестации; АГ имеет при этом пароксизмальный характер. При повышении АД, обусловленном феохромоцитомой, во второй половине беременности часто ошибочно диагностируется преэклампсия. Недиагностированная феохромоцитома у беременных может иметь фатальные последствия (25% риска для матери и 54% – для плода). Учитывая неблагоприятный прогноз, всем беременным с пароксизмальным повышением АД рекомендуется проводить УЗИ надпочечников и определение общего содержания метеандренинов в суточной моче. Удаление опухоли оптимально проводить в I-II триместре беременности или во время родов путем операции кесарева сечения.



Топическая диагностика феохромоцитомы включает следующие шаги: 1) компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости (их чувствительность и специфичность составляют 90-100 и 70-80% соответственно); 2) сцинтиграфия с метабоизонидом (высокочувствительный и специфичный метод, позволяющий выявить в надпочечниках образования, недоступные КТ и МРТ); 3) позитронно-эмиссионная томография – метод, полезный в ситуациях, когда сцинтиграфия, МРТ и КТ не выявляют первичной опухоли; 4) определение катехоламинов в крови, если методы визуализации не предоставляют определенных результатов.

Лечение феохромоцитомы – хирургическое; рекомендуется лапароскопическая техника, которая в сравнении с открытой характеризуется более низкими показателями смертности, сроками госпитализации и финансовыми затратами.

Препаратами выбора при лечении АГ в предоперационном периоде являются альфа-блокаторы для угнетения эффектов циркулирующих катехоламинов. Показано применение антагонистов кальция длительного действия. Пациентам с тахикардией, требующей применения бета-блокаторов, назначают эсмолол. Важным аспектом лечения в этот период является контроль объема циркулирующей крови.

В послеоперационном периоде следует осуществлять тщательный контроль АД, частоты сердечных сокращений, объема циркулирующей крови, гликемии.

Подготовили **Наталья Очертянская** и **Катерина Потурнак**

Антитромбоцитарная терапия после реваскуляризации миокарда: борьба за жизнь продолжается

**По материалам XVI Национального конгресса кардиологов Украины
(23-25 сентября, г. Киев)**

Реваскуляризация миокарда уже в течение практически полувека неизменно остается основной стратегией в терапии ишемической болезни сердца (ИБС). В большинстве случаев у больных со стабильными формами ИБС восстановление кровотока в коронарных артериях приводит к объективному улучшению соматического статуса, а пациентам с острым коронарным синдромом своевременная реваскуляризация миокарда спасает жизнь. Однако проведение первичного коронарного вмешательства – ПКВ (ургентного или планового) не означает устранения главной проблемы, обусловившей необходимость в выполнении этих процедур, – системного атеросклероза. Прогрессирование сердечно-сосудистой патологии является фактором риска повторных ишемических событий. Чтобы избежать их, пациент должен получать статины и оптимальную терапию, направленную на снижение активности тромбоцитов и предупреждение образования тромбов.



Современным рекомендациям по проведению антиагрегантной терапии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и подъемом сегмента ST (STEMI) и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (NSTE-ACS), подвергающихся ПКВ, был посвящен доклад главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Кардиология», ведущего научного сотрудника отдела интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Максима Юрьевича Соколова.

Необходимость применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) у пациентов со STEMI и NSTE-ACS доказана в больших клинических рандомизированных исследованиях и представлена во всех международных руководствах.

Как назначать ДАТ пациентам со STEMI, подвергающимся ПКВ?

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2014) пациентам со STEMI, подвергающимся ПКВ, ацетилсалциловая кислота (ACK) назначается для перорального приема в нагрузочной дозе 150–300 мг и затем в дозе 75–100 мг/сут длительно (IA). Вместе с ACK назначаются ингибиторы рецепторов P2Y12: в нагрузочной дозе во время первого медицинского контакта и в поддерживающей – не менее чем на 12 мес при отсутствии избыточного риска кровотечений. В руководстве ESC 2014 года в качестве второго компонента ДАТ рекомендованы: клопидогрель (нагрузочная доза – 600 мг, поддерживающая – 75 мг/сут); прасугрель (нагрузочная доза – 60 мг, поддерживающая – 10 мг/сут); тикагрелор (нагрузочная – 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки). Применение блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов обсуждается только в случае тромботических осложнений при ПКВ.

Какие факторы могут повлиять на выбор второго компонента ДАТ?

Профессор М.Ю. Соколов отметил, что успех в лечении пациентов со STEMI в большей степени определяется наличием и четким функционированием системы оказания своевременной медицинской помощи, а не выбором конкретного препарата среди рекомендованных ингибиторов рецепторов P2Y12. Но если данный вопрос возникает, то следует помнить, что на выбор второго компонента ДАТ влияют несколько факторов, и клопидогрель может быть препаратом выбора в случае недоступности тикагрелора и прасугреля или в ситуациях, когда более мощный антиагрегантный эффект этих препаратов может сыграть отрицательную роль при длительном применении. Например, у пациентов, нуждающихся в назначении дополнительной антикоагулянтной терапии и вынужденных принимать длительно оальные антикоагулянты, препаратом выбора является клопидогрель, обладающий в этом отношении доказательной базой.

Что нового в рекомендациях ESC (2015) по антиагрегантной терапии у пациентов с NSTE-ACS с инвазивной стратегией ведения?

Клопидогрель, прасугрель и тикагрелор предложены в качестве второго компонента ДАТ и в новых рекомендациях ESC (2015) по лечению пациентов с NSTE-ACS с инвазивной стратегией ведения (табл. 1).

В новой версии руководства ESC 2015 года по лечению больных с NSTE-ACS, подвергающихся стентированию, следует обратить особое внимание на возможность продления ДАТ в определенных ситуациях. Эта рекомендация основана на результатах последних клинических исследований, в которых показано, что риск тромботических осложнений у пациентов после острого коронарного синдрома сохраняется на протяжении длительного времени, и продление ДАТ может быть полезным при условии высокого ишемического и низкого геморрагического рисков.

Как обеспечить эффективную антитромботическую защиту у пациентов с NSTE-ACS и фибрилляцией предсердий?

Важным дополнением в новой версии руководства ESC 2015 года по лечению пациентов с NSTE-ACS является наличие более четких рекомендаций по проведению тройной антитромботической терапии (ДАТ (только клопидогрель + ACK) + оальный антикоагулянт).

Таблица 1. Антиагрегантная терапия у пациентов с NSTE-ACS и ПКВ (ESC, 2015)

Антиагрегантная терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ACK в нагрузочной дозе 150-300 мг всем пациентам без противопоказаний, затем в дозе 75-100 мг/сут независимо от выбранной стратегии	I	A
Прием ингибиторов рецепторов P2Y12 вместе с ACK продолжается 12 мес при отсутствии избыточного риска кровотечений	I	A
Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза; 90 мг 2 раза в сутки) рекомендован всем пациентам умеренного и высокого риска (повышенный уровень кардиальных тропонинов) независимо от запланированной стратегии лечения, даже если терапия начата с клопидогреля	I	B
Прасугрель (60 мг – нагрузочная доза, далее 10 мг/сут) при проведении ПКВ и отсутствии противопоказаний	I	B
Клопидогрель (в нагрузочной дозе 300-600, далее – 75 мг/сут) при невозможности использования тикагрелора или прасугреля или необходимости применения оральных антикоагулянтов	I	B
Пациентам с высоким риском кровотечений, которым установлены стенты с лекарственным покрытием (DES), ингибиторы рецепторов P2Y12 могут быть назначены на 3-6 мес	IIb	A
Вопрос о продлении ДАТ более 12 мес может обсуждаться в зависимости от ишемического и геморрагического рисков	IIb	A

Таблица 2. Антиагрегантная терапия у стабильных больных, плановое ПКВ (ESC, 2014)

Рекомендации по антиагрегантной терапии при ПКВ	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Перед стентированием		
Клопидогрель в дозе 600 мг рекомендуется пациентам с планируемым ПКВ, как только станет известна анатомия коронарных сосудов, желательно более чем за 2 ч до вмешательства	I	A
Терапия клопидогрелем перед стентированием может быть рассмотрена у пациентов с высокой вероятностью выраженного поражения сосудов при ИБС	IIb	C
У пациентов с поддерживающей дозой 75 мг клопидогреля новая нагрузочная доза 600 мг или больше может рассматриваться, как только принято решение выполнять ПКВ	IIb	C
Во время стентирования		
ACK перед плановым стентированием, далее пожизненно	I	B
ACK per os в дозе 150-300 мг (или 80-150 мг в/в), если ранее не применялась	I	C
Клопидогрель в дозе 600 мг или более, далее 75 мг/сут	I	A
Блокаторы GP IIb/IIIa (в случаях повышенного риска)	IIa	C
После стентирования		
ДАТ как минимум 1 мес после установки стентов без лекарственного покрытия	I	A
ДАТ как минимум 6 мес после DES	I	B
ДАТ <6 мес обсуждается у пациентов с высоким риском кровотечения	IIb	A
ДАТ >6 мес обсуждается у пациентов с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечения	IIb	C
Рекомендована пожизненная моно-антитромбоцитарная терапия, обычно ACK	I	A

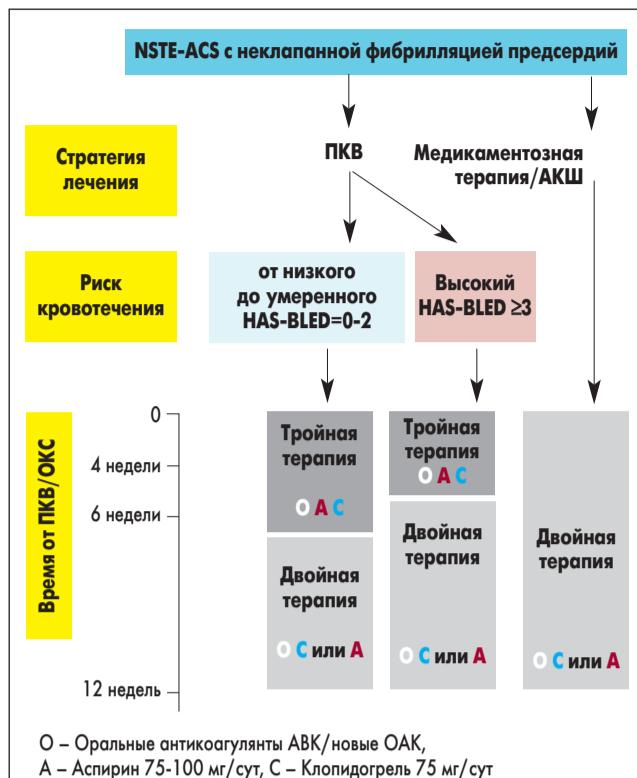


Рис. 1. Рекомендации по антикоагулянтной терапии NSTE-ACS (ESC, 2015)

Данная стратегия используется, например, у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые нуждаются в длительной антикоагулянтной защите. В соответствии с новыми рекомендациями решение о назначении тройной антитромботической терапии (ДАТ + оральный антикоагулянт) или двойной (один антиагрегант + оральный антикоагулянт) принимается на основании оценки ишемического и геморрагического риска, а также зависит от времени после проведения ПКВ (рис. 1).

ДАТ у стабильных пациентов с плановым ПКВ: что назначаем и на какой срок?

Профессор М.Ю. Соколов также озвучил рекомендации ESC (2014) по ведению стабильных пациентов

с плановым ПКВ, согласно которым длительность ДАТ зависит от вида установленного стента, а в качестве второго компонента ДАТ используется только клопидогрель как препарат, обладающий убедительной доказательной базой в лечении этой категории больных (табл. 2).

В данной версии рекомендаций также указывается на необходимость информирования пациентов о важности соблюдения врачебных рекомендаций. Для того чтобы сформировать хороший комплайанс у пациента, нуждающегося в продлении ДАТ, врач должен использовать убедительные аргументы, информируя больного не только о существующих стандартах лечения, но и об индивидуальных факторах риска, которые удалось выявить, и о последствиях прерывания приема антиагрегантов.

Возможен ли перевод пациента с одного ингибитора рецепторов P2Y12 на другой в случае необходимости?

Профессор М.Ю. Соколов в ходе выступления уделил внимание схемам перевода пациентов с одного ингибитора рецепторов P2Y12 на другой и отметил, что переключение осуществляется достаточно просто, несмотря на то что представители этой группы обладают индивидуальными особенностями действия. Например, для тикагрелора характерно обратимое ингибирование рецепторов P2Y12 и связанное с этим более быстрое устранение эффекта по сравнению с клопидогрелем. Функциональное восстановление циркулирующих тромбоцитов после прекращения приема тикагрелора происходит уже через 48 ч, для клопидогреля этот срок составляет 7 дней. При необходимости перехода с терапии тикагрелором на клопидогрель и наоборот никаких сложностей не возникает. Для «переключения» в рамках антиагрегантной терапии в острой и хронической фазах ИМ можно использовать простую и понятную схему (рис. 2), в соответствии с которой в острой фазе для перехода с клопидогреля на тикагрелор назначают нагрузочную дозу последнего независимо от времени приема и последней дозы клопидогреля. В хронической фазе тикагрелор

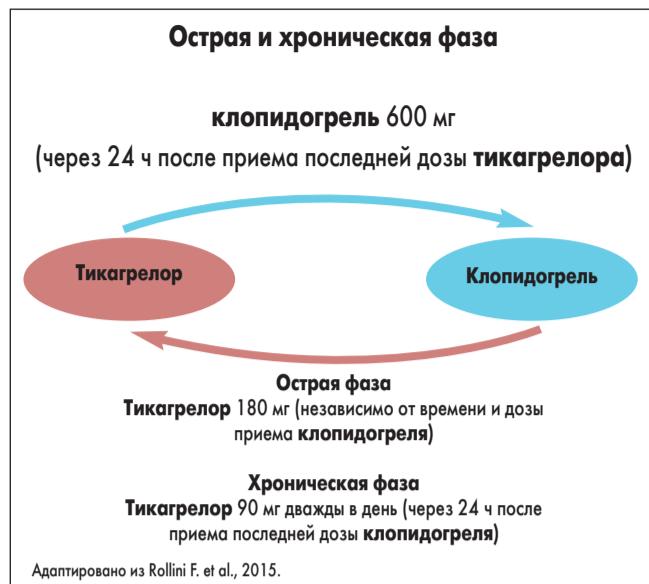


Рис. 2. «Переключение» внутри антиагрегантной терапии в острой и хронической фазах ИМ

назначается в дозе 90 мг 2 раза в сутки через 24 ч после последнего приема клопидогреля. При переходе на клопидогрель в острой и хронической фазах ИМ применяется его нагрузочная доза 600 мг (для быстрого развития полного антиагрегантного эффекта препарата) через 24 ч после последнего приема тикагрелора, так как через 12 ч после приема последней дозы этого препарата сохраняется остаточный эффект – ингибирование рецепторов P2Y12.

Профессор М.Ю. Соколов подчеркнул, что уже в первый год после успешных вмешательств кардиологи могут сталкиваться с такими осложнениями, как рецидивы ИМ, рестенозы стентов, возобновление симптомов стенокардии. Предотвратить эти осложнения и продлить жизнь больным, перенесшим реваскуляризацию миокарда, можно при условии четкого соблюдения рекомендаций, важнейшим аспектом которых является длительная антитромбоцитарная терапия.

Подготовила Наталья Очеретяная



Новини

Комбінація двох діуретиків у половинних дозах: ефективність і безпечність

Тривалий час тіазидні діуретики, такі як гідрохлортиазид (ГХТ), вважалися препаратами першої лінії в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), однак частота їх застосування зменшилась через імовірне зростання ризику розвитку цукрового діабету. Вважається, що підвищення ризику зумовлене введенням калію. Калійзберігаючі діуретики, зокрема амілорид, можуть стати альтернативою, однак у зв'язку з теоретичним ризиком гіперкаліємії на тлі їх прийому необхідний постійний моніторинг рівня електролітів. Комбіноване застосування обох діуретиків у менших дозах може нівелювати зміни рівня калію крові, при цьому підвищуючи введення натрію за допомогою обох різних механізмів і сприяючи більш вираженому зниженню рівня артеріального тиску (АТ) порівняно з монотерапією кожним препаратом.

У дослідженні PATHWAY-3 взяли участь 399 пацієнтів з АГ і супутнім ожирінням (середній вік – 61-63 роки), у яких були показання до прийому діуретиків і як мінімум ще один додатковий фактор ризику метаболічного синдрому. Пацієнти були рандомізовані в групу прийому амілориду в дозі 10 мг (n=132), 25 мг ГХТ (n=134) або комбінації обох препаратів у половинній дозі (n=133) протягом 12 тиж. Після цього дози лікарських засобів в усіх групах на наступні 12 тиж прийому були подвоєні.

Основні результати

Стосовно первинної кінцевої точки – зміни перорального глюкозотolerантного тесту порівняно з вихідними даними – було відзначено достовірну різницю між групою амілориду і ГХТ з підвищеним рівнем глюкози в групі ГХТ і зниження – в групі амілориду. Середня різниця концентрації глюкози між групами за період спостереження становила 0,55 ммоль/л (p=0,009).

Рівень глюкози в групі комбінованого прийому діуретиків залишився незмінним і достовірно меншим, ніж у групі ГХТ (на 0,42 ммоль/л; p=0,048).

Як вторинну кінцеву точку використовували ступінь контролю рівня АТ. Показники АТ в обох групах монотерапії були зіставні: зниження рівня АТ в групі амілориду становило 14,7 мм рт. ст., в групі ГХТ – 14,0 мм рт. ст. Максимальний антигіпертензивний ефект спостерігався в групі комбінованого призначення діуретиків, яке забезпечило додаткове зниження АТ на 3,4 мм рт. ст. порівняно з групою ГХТ (p=0,007). У групі комбінованої терапії не спостерігалося зміни показників калію крові.

Амілорид добре переноситься хворими, при цьому не спостерігалося підвищення рівня калію >5,8 ммоль/л, незважаючи на супутній прийом інгібіторів АПФ/блокаторів рецепторів ангіотензину.

β-Блокатори і некардіальні оперативні втручання

Продовження прийому β-блокаторів (ББ) у зв'язку з АГ у випадку некардіальних хірургічних втручань може підвищувати ризик основних небажаних кардіальних подій (MACE) і смерті від усіх причин упродовж 30 днів у популяції відносно низького ризику. Про це свідчать дані нового дослідження, які підтверджують результати раніше проведених робіт за участю переважно пацієнтів високого ризику.

У дослідженні, проведенні в Данії за участю понад 55 тис. хворих з АГ, було виявлено, що у пацієнтів, які приймали ББ та інший антигіпертензивний засіб до некардіального хірургічного втручання, спостерігалось достовірне підвищення 30-денного післяоперативного ризику MACE і смерті від усіх причин порівняно з хворими, які отримували інший антигіпертензивний препарат.

В аналіз було включено 55 320 пацієнтів з АГ, але без захворювань серця, нирок і печінки, яким у період з 2005 по 2011 рік проводилося некардіальне хірургічне втручання.

14 644 пацієнти приймали два антигіпертензивні препарати, одним з яких був ББ. Інші комбінації антигіпертензивних засобів включали інгібітори ренін-ангіотензинової системи, тіазидні діуретики і антагоністи кальцію.

Первинною кінцевою точкою були 30-денна смертність від усіх причин і випадки MACE (комбінація серцево-судинної смерті, нефатального ішемічного інсульту й нефатального інфаркту міокарда).

У групі ББ у 1,32% пацієнтів упродовж 30 днів після хірургічного втручання була відзначена MACE, водночас у групі учасників, що не приймали ББ, відповідний показник становив 0,8% (p<0,001). Під час оцінки окремих компонентів MACE виявилось, що рівні серцево-судинної смерті також були достовірно вищими в групі прийому ББ (0,9 проти 0,45% відповідно, p<0,001).

Рівень смертності від усіх причин становив 1,93 і 1,32% у групі ББ та іншого антигіпертензивного засобу відповідно (p<0,001).

Під час застосування всіх комбінацій антигіпертензивних препаратів, що включали ББ, спостерігалося достовірне підвищення ризику і MACE, і смертності від усіх причин порівняно із застосуванням комбінації інгібітора ренін-ангіотензинової системи та тіазидного діуретика. Призначення будь-яких інших комбінацій, які не включали ББ, не асоціювалося зі зростанням ризику MACE і смерті порівняно з комбінацією інгібітора ренін-ангіотензинової системи та тіазидного діуретика.

Найбільш виражений зв'язок між прийомом ББ і підвищеним ризиком MACE спостерігався у чоловіків, учасників віком понад 70 років, а також у хворих, яким проводили невідкладне хірургічне втручання.

За матеріалами сайту www.webcardio.org

WebCardio.org
Електронний науково-практичний журнал про кардіологію

ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ³⁻¹¹
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

Литература: 1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81. 2. Wiezbicki AS. Atorvastatin. Exp Opin Pharmacother 2001;2(5):819-30. 3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations: the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA); a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-56. 4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS); multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96. 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504. 6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-18. 7. P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The New England Journal of Medicine. 2006; 10:549-559. 8. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1772-79. 9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelle J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45. 10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35. 11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercouris B, et al. Treatment with atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003;92:670-76. 12. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61-67. 14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrp.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013

ЛИПРИМАР® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

Показания: Пациентам с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа без клинически выраженной ИБС, но с факторами риска. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина B (в том числе у детей 10 – 17 лет), триглицеридов с целью увеличения холестерин-липопротеидов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и у больных с первичной дисбетаполипротеидемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта. **Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Минимальная доза следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровня сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдалась миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, нозофарингит, артритагия, боли в конечностях, инфекции мочевыводящих путей. У детей чаще всего встречаются инфекционные заболевания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, нацидом, фибратами, эритромицином, азоловыми антибиотиками, колхицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метабилизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома СР 3А4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазем гидрохлорид, циметидин, итраконазол, грейфрутовый сок) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3А4 (рифампин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровень дигоксина, нортеиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействие при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тигронавир+ритонавир), с ингибиторами протеаз ВИЧ (полинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, интраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, фосамтренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцелтревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/ или гиперbilirubinemii или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровня креатининфосфокиназы (КФК), диагноза или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04 , UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине,
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж. Тел. (044) 291-60-50.
WUKLIP0214041



Липримар®

Аторвастатин кальций
Сила. Доказательство. Уверенность

Оригинальный препарат или генерик – как принять правильное решение в реальной практике?

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев)

Количество генерических препаратов на мировом и украинском рынках увеличивается с каждым годом, и это закономерный процесс, характерный даже для наиболее развитых и экономически стабильных государств. Наличие генерических препаратов – это шанс для пациентов с ограниченными финансовыми возможностями получать необходимое лечение. Но всегда ли это гарантирует достижение ожидаемого результата? Все ли генерические препараты взаимозаменямы с оригинальными и в каких случаях следует отдавать предпочтение оригинальным лекарственным средствам (ЛС)? Эти вопросы были заданы в ходе научной секции, посвященной вопросам применения оригинальных и генерических препаратов у кардиологических пациентов.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета МЗ Украины Наталья Владимировна Бездетко дала определение оригинальным и генерическим ЛС, отметив, что



оригинальный (инновационный) препарат регистрируется на основе полной документации относительно его качества, безопасности и эффективности (полного регистрационного досье). Оригинальные, то есть впервые синтезированные ЛС, проходят полный цикл доклинических и клинических исследований, и длительность периода, предшествующего их регистрации, может быть достаточно большой – до 15 лет.

В ходе доклинических исследований на животных изучают фармакодинамику и фармакокинетику препарата, хроническую и специфическую токсичность. При условии успешного прохождения этого этапа безопасность препарата изучается в клинических исследованиях I фазы при применении у здоровых добровольцев. В исследованиях II фазы впервые изучаются эффективность и безопасность ЛС у пациентов, и III фаза исследований предполагает изучение эффектов ЛС у различных категорий больных. Только после прохождения этих этапов препарат может быть зарегистрирован для применения при определенных показаниях, и в дальнейшем (IV фаза) осуществляется мониторинг его эффективности и безопасности.

Фактически исследования оригинального препарата никогда не прекращаются, и данные, озвучиваемые исследователями на международных конгрессах и влияющие на рекомендации и клиническую практику, относятся именно к оригинальным средствам.

В качестве примера можно привести оригинальный аторвастатин (Липримар), обладающий обширной доказательной базой в отношении воздействия на сердечно-сосудистый риск и смертность и имеющий в своем арсенале 6 клинических исследований, повлиявших на международные рекомендации по ведению разных категорий кардиологических пациентов. Несмотря на это, на период 2014-2016 гг. для оригинального аторвастатина запланировано проведение 695 исследований, в которых будут изучаться его эффекты у разных категорий пациентов (с сахарным диабетом, нестабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, у женщин с высоким риском развития рака грудной железы и других больных) при применении как в монотерапии, так и в комбинациях с другими средствами.

Генерические препараты – копии оригинальных – имеют такой же качественный и количественный состав действующих веществ и лекарственную форму, как и референтные препараты, а их меньшая стоимость обусловлена тем, что они не проходят тех многоэтапных доклинических и клинических исследований, расходы на которые, собственно, и определяют высокую стоимость оригинальных ЛС. Однако допускается, что содержание действующего вещества в генерическом и референтном препаратах может отличаться в пределах $\pm 7,5\%$. Кроме того, генерики могут содержать разные соли, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества, которые могут изменять его свойства и влиять на эффективность. Наконец, допускается, что генерический препарат может содержать другие вспомогательные компоненты и производиться с помощью иных технологий. Для примера: количество примесей в аморфном генерическом аторвастатине при его распаде в 9 раз превышает таковое в кристаллическом оригинальном препарате (T. Harley and C. Colson, FDA).

Между тем, нельзя недооценивать влияние вспомогательных веществ на свойства препаратов. Вспомогательные вещества – не индифферентные наполнители, они способны вступать в сложные взаимодействия с действующим веществом, изменения его свойства, а также с окружающей средой ЛС (межканевой жидкостью, содержащим желудочно-кишечного тракта и т.д.). Таким образом, они влияют на физико-химические свойства ЛС и, как следствие, воздействуют на фармакокинетику и терапевтическую эффективность препарата.

Показано, например, что вспомогательные вещества могут влиять на растворимость и время высвобождения действующего вещества (И.Е. Смехова, 2009), что является значимым моментом, поскольку скорость наступления эффекта препарата должна быть предсказуемой. Вероятно, различия в составе и количестве вспомогательных веществ не могут не влиять и на срок хранения препаратов. Например, для оригинального аторвастатина он составляет 3 года, для генерических – только 2.

Следует также отметить, что до настоящего времени некоторые отечественные фармацевтические предприятия не смогли обеспечить полное соответствие производства препаратов требованиям GMP, которые предполагают целостный подход к соблюдению условий качественных и безопасных технологий, оценку непосредственных параметров производства и лабораторную проверку готовой продукции. В ходе инспектирования предприятий нередко выявляются критические несоответствия требованиям, предусмотренным Лицензионными условиями.

Важным моментом является подтверждение биоэквивалентности генерического и оригинального препаратов.

Биоэквивалентность предполагает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность – скорость и степень всасывания в системный кровоток. Однако далеко не для всех генериков, присутствующих на украинском рынке, доказана биоэквивалентность референтным препаратам. И, кроме того, биоэквивалентность не гарантирует терапевтическую эквивалентность, то есть равную клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов.

Особенность исследований на биоэквивалентность генериков заключается в том, что они проводятся на небольшом количестве здоровых добровольцев при однократном введении максимальной дозы. В реальной же практике препарат назначают пациентам, имеющим не только непосредственные показания для его применения, но и сопутствующие заболевания, которые могут влиять на терапевтическую эффективность. Поэтому в идеале генерический препарат должен пройти исследование на терапевтическую эквивалентность. В соответствии с требованиями FDA отсутствие у генерика подтвержденной терапевтической эквивалентности означает, что он не может автоматически использоваться для замены оригинального препарата. Сведения о генерических препаратах, получивших разрешение на маркетинг с оценками терапевтической эквивалентности, содержатся в издании «Оранжевая книга» (www.fda.gov/cder/ob). В данное издание, например, включены только 4 генерических аторвастатина с подтвержденной терапевтической эквивалентностью оригинальному аторвастатину препарата, тогда как на украинском рынке сегодня зарегистрированы 58 генериков аторвастатина.

Может ли врач быть уверенным в том, что назначение генерического аторвастатина с неподтвержденной терапевтической эквивалентностью пациенту высокого сердечно-сосудистого риска обеспечит те результаты, которые были получены в клинических рандомизированных исследованиях с использованием оригинального препарата? Стоит ли рисковать, когда речь идет о спасении жизни пациентов с острым коронарным синдромом, которым рекомендовано раннее применение статинов? Можно ли рассчитывать на достижение целевых уровней липидов и замедление прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов, принимающих генерик вместо оригинального аторвастатина? Ответ на эти вопросы не сможет дать ни один специалист, а плата за желание сэкономить на качественных жизнеспасающих препаратах может оказаться слишком высокой.

«В каких ситуациях применению оригинального препарата следует отдавать предпочтение?» – этот вопрос рассматривался в ходе доклада руководителя отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Леонида Георгиевича Воронкова.

Профессор Л.Г. Воронков обратил внимание слушателей на то, что решение о выборе в пользу оригинального препарата или генерика во многом зависит от целей терапии и от того, насколько врач может оценить эффективность генерического препарата хотя бы с помощью суррогатных



маркеров. Например, эффективность генерического антигипертензивного средства можно оценивать по результатам снижения артериального давления (АД), а эффективность бета-адреноблокатора – по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), хотя даже это не является гарантией того, что их применение обеспечит такие же результаты в улучшении исходов у пациентов, которые наблюдались в исследованиях с оригинальным препаратом. Тем не менее ограниченные финансовые возможности пациентов – это наша сегодняшняя реальность, которую мы не можем игнорировать.

Другой вопрос заключается в том, что существует ряд ситуаций, когда мы не вправе отдать предпочтение генерическому препарату, что может быть обусловлено, во-первых, отсутствием суррогатных маркеров для оценки его эффективности и, во-вторых, – тяжестью состояния пациента и необходимости снижения серьезных рисков (жизнеугрожающих осложнений, госпитализации, смерти).

В качестве примера можно привести антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMP), которые рекомендованы для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти, в том числе – в раннем постинфарктном периоде. В международных рекомендациях эта группа препаратов представлена спиронолактоном и эplerеноном. При этом важно отметить, что эффекты спиронолактона и его влияние на конечные точки изучались в более ранних исследованиях, в которых тактика лечения ХСН значительно отличалась от современной. Эplerенон, напротив, применялся в исследованиях, проводившихся в соответствии с современными стандартами ведения пациентов с ХСН, которые в обязательном порядке получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы. Более того, эффекты эplerенона изучали у пациентов после инфаркта миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка сердца в исследовании EMPHASIS, в котором он продемонстрировал по-разительное влияние на прогноз таких больных. Риск внезапной сердечной смерти на фоне применения эplerенона в этом исследовании был в целом снижен на 21%, а в течение наиболее опасного периода – в первые 30 дней от развития события – на 37%. Кроме того, в первые 30 дней от рандомизации наблюдалось снижение общей смертности на 31% и сердечно-сосудистой – на 32%.

В исследовании EMPHASIS-HF с участием пациентов с систолической ХСН применение эplerенона приводило к достоверному снижению смертности на 24% и частоты госпитализаций на 42%.

Эplerенон – препарат, эффективность которого мы не можем оценить с помощью каких-либо суррогатных маркеров: ЧСС, уровня АД, боли за грудиной и т.д. При этом речь идет о лечении тяжелых пациентов – с ХСН, инфарктом миокарда. У таких больных решать вопрос о замене препарата следует только с точки зрения терапевтической эквивалентности. Единственным критерием терапевтической эквивалентности эplerенона может служить его влияние на средне- и долгосрочный прогноз пациентов с инфарктом миокарда и долгосрочный – больных с ХСН. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены генерики эplerенона, однако исследования по оценке их влияния на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН или после инфаркта миокарда не проводились.

Ответ очевиден – с целью улучшения прогноза при ХСН и инфаркте миокарда крайне желательно назначать оригинальный эplerенон, поскольку именно при его использовании в рандомизированных клинических исследованиях были получены результаты, ставшие основанием для включения AMP в современные рекомендации по лечению ХСН.

Таким образом, с одной стороны, сегодня практические врачи сталкиваются с необходимостью назначения генериков для обеспечения международных стандартов лечения кардиологических пациентов. С другой – следует тщательно оценивать генерический препарат с точки зрения наличия базы, доказывающей его терапевтическую эквивалентность референтному препарату. Кроме того, существуют категории больных (с острыми состояниями, высоким риском смерти), в отношении которых мы не имеем права рисковать, и единственным правильным решением является назначение оригинального препарата, доказавшего свою эффективность в снижении риска смерти и улучшении прогноза в специально спланированных РКИ.

Подготовила Наталья Очеретяная

3

ПРЕС-КОНФЕРЕНЦІЯ

Громадська ініціатива перспективи ефективного лікування інфаркту міокарда в Україні



17 листопада в м. Києві відбулася прес-конференція, присвячена питанням організації Керуючого комітету проекту «Stent for Life» в Україні, який передбачає оптимізацію надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом (ГКС). Своїми думками з цього приводу поділилися провідні вчені і спеціалісти в галузі кардіології.



Відкрив роботу прес-конференції заступник міністра Міністерства охорони здоров'я України Віктор Вікторович Шафранський, який підкреслив важливість співпраці науковців, практичних лікарів, громадських організацій і представників влади з метою удосконалення існуючої системи надання медичної допомоги, у тому числі пацієнтам з ГКС.



— На жаль, щороку наша держава втрачає близько півмільйона своїх громадян переважно працездатного віку саме через розвиток у них гострої серцево-судинної патології. Наступність і взаємозлагодженість на різних рівнях надання медичної допомоги сприяють своєчасній діагностиці ГКС і транспортуванню такого пацієнта у спеціалізований центр. Застосування сучасних реперфузійних методик для відновлення коронарного кровотоку є всесвітньо визнаним і високоефективним методом лікування ГКС, що дозволяє майже вдвічі зменшити смертність серед таких хворих.

Зрозуміло, що існує певне коло проблем щодо впровадження первинних коронарних втручань (ПКВ) при ГКС у широку клінічну практику, однак у багатьох областях України фахівці-ентузіасти плідно працюють у цьому напрямі. Враховуючи досвід європейських колег, вони активно розвивають діагностичні і лікувальні можливості вітчизняної кардіології, спрямовані насамперед на збереження життя кожного хворого з ГКС.

Партнер Ініціативи «Stent for Life» в Європі, кантрі-менеджер корпорації «Медтронік» Стефан Ліндер розповів про досвід започаткування і позитивні моменти від впровадження цього проекту в практичну медицину країн Європи.

— Створення Ініціативи «Stent for Life» пов'язане з публікацією статті професора Petr Widimsky і лікаря William Wijns у 2009 році. Згодом цей проект був затверджений Європейською асоціацією інтервенційних кардіологів. До Ініціативи «Stent for Life» приєдналися 14 держав, у тому числі й Україна. Його метою є формування своєрідної платформи для співпраці інтервенційних кардіологів, представників влади, фармацевтичних компаній і пацієнтів для модифікації системи охорони здоров'я, яка б забезпечувала адекватну медичну допомогу хворим з ГКС з елевациєю сегмента ST.

Проект «Stent for Life» передбачає виконання двох ключових завдань: визначення країн-учасниць, які потребують оптимізації лікування STEMI-пацієнтів, та сприяння розширенню доступності ПКВ для такого контингенту хворих.

При цьому неабияке значення мають створення та оптимізація системи надання допомоги пацієнтам з ГКС, яка б сприяла зменшенню часового проміжку між виникненням симптомів ГІМ і госпіталізацією хворого

в спеціалізований центр для проведення ПКВ. Проте навіть у Європі частка STEMI-пацієнтів, яким виконують ПКВ, коливається від 5 до 92% (P. Widimsky et al., 2010). Це свідчить про те, що важливим стримуючим фактором повноцінної реалізації цього проекту є фінансове питання. Добре відомо, що для європейських країн характерним є «постаріння» населення, відповідно, необхідна значна кількість коштів на забезпечення надання сучасної медичної допомоги.

Однак слід зазначити, що, наприклад, у Румунії завдяки ініціативі «Stent for Life», впроваджений з 2009 року, вдалося заощадити значні грошові ресурси за рахунок швидкого й ефективного відновлення працездатності хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ). У 2014 році в цій країні було проведено 613 процедур ПКВ на 1 млн населення, тоді як світовий орієнтир становить 600 процедур ПКВ на 1 млн населення.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальністю «Кардіологія», провідний науковий співробітник відділу інтервенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Максим Юрійович

Соколов обґрунтував доцільність подальшого розвитку ініціативи «Stent for Life» у нашій країні.



— Одним із домінуючих факторів інвалідизації та смертності серед населення України є ГІМ. Зазвичай на основі даних електрокардіографії виділяють два основні види ГІМ: з елевацією сегмента ST (STEMI) та без елевації сегмента ST (NSTEMI). Така класифікація необхідна для визначення лікувальної тактики щодо конкретного хворого. В більшості випадків STEMI-пацієнти потребують реперфузійної терапії у вигляді ПКВ. Якщо вона не проводиться, летальність у цій категорії хворих становить 14%. Ургентні перкутанні втручання в NSTEMI-пацієнтів показані лише приблизно в 5% випадків.

Згідно з даними офіційної статистики у 2014 році ГІМ було діагностовано у 1093 випадках на 1 млн населення України (у 649 випадках — STEMI). При цьому реперфузійну терапію у вигляді тромболізу отримали 27,8% пацієнтів з ГІМ, а ПКВ — 15,4% хворих.

Якщо проаналізувати загальну ситуацію щодо поширення реперфузійної терапії в різних регіонах України, то лідерами з кількості проведених ПКВ на мільйон населення є Одеська, Закарпатська, Черкаська, Вінницька, Івано-Франківська, Хмельницька, Львівська області.

За 2014 рік середній показник проведення ПКВ у пацієнтів з ГІМ в Україні становить 100 випадків на 1 млн населення, тоді як у країнах Європи — 373 випадки на 1 млн населення (Steen D. Kristensen et al., 2014). Проте порівняно з 2013 роком (75 випадків ПКВ на 1 млн населення) зараз спостерігається позитивна динаміка щодо частоти виконання ПКВ.

З ініціативи МОЗ України було створено проект «Регіональна реперфузійна мережа», який спрямований на об'єднання зусиль лікарів екстреної медичної допомоги, сімейних лікарів і лікарів-кардіологів для забезпечення якісного і своєчасного лікування пацієнтів з ГІМ у різних областях нашої країни.

Асоціація кардіологів України та Асоціація інтервенційних кардіологів України у 2011 році підписали меморандум про співпрацю з відомою Європейською громадською ініціативою «Stent for Life» (<http://www.stentforlife.com>; <http://www.stentforlife.com/ukraine>). Основними принципами реалізації ініціативи «Stent for Life» в Україні є такі: 1) щорічно в нашій країні має здійснюватися не менше 600 ПКВ у STEMI-пацієнтів на 1 млн населення; 2) процедура ПКВ має охоплювати не менше 70% STEMI-пацієнтів; 3) один центр для проведення ПКВ має бути розрахований як мінімум на 1 млн населення; 4) усі центри, де виконують ПКВ, мають працювати за системою 24/7/365 (24 години на добу, 7 днів на тиждень, 365 днів на рік).

Забезпечення виконання цих принципів на національному рівні дозволить суттєво знизити смертність від серцево-судинних захворювань.

На сьогодні організовується Steering Committee (Керуючий комітет) Громадської ініціативи «Stent for Life» Україна, який координуватиме зусилля лікарів, відомих вітчизняних учених, громадських діячів у бажанні максимально збільшити кількість найбільш ранніх та ефективних реперфузійних процедур в Україні.

Завідувач відділу інтервенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Соколов зосередив увагу на основних діагностичних моментах ГІМ і ролі ПКВ у його лікуванні.



— Ідея ПКВ полягає в механічному відновленні коронарного кровотоку ішемізованої ділянки міокарда. «Терапевтичне вікно» для проведення ПКВ у STEMI-пациєнтів становить 2 год, коли спостерігається максимальний клінічний ефект від реперфузійної терапії. Але в більшості випадків пацієнтів госпіталізують упродовж 12 год від появи симптомів ГІМ, що нерідко пов'язано з недостатньою інформованістю населення і пізнім зверненням за медичною допомогою. Типова клінічна картина ГКС характеризується виникненням пекучого болю за грудиною тривалістю понад 15 хв, що посилюється під час фізичного навантаження і не усувається нітрогліцерином. Розвиток ГКС з елевацією сегмента ST свідчить про трансмуральне ушкодження міокарда, у зв'язку з чим необхідно якнайшвидше відновити прохідність коронарних судин, що і досягається шляхом проведення ПКВ.

Небезпека ГКС з елевацією сегмента ST полягає у виникненні тяжких ускладнень, які потребують оперативного втручання. Найчастіше зустрічаються розрив міокарда, міжшлуночкової перегородки і папілярних м'язів. Треба зазуважити, що в нашій клініці ми реєстрували виникнення аневризм лівого шлуночка вдвічі рідше у тих пацієнтів, яких госпіталізували упродовж перших 2 год після розвитку ГІМ.

Також протягом останніх років сформувалася негативна тенденція стосовно «помолодшання» ГІМ. Лише до нашого інституту щотижня потрапляють 3-4 хворих з ГІМ віком від 30 до 40 років. Саме такі пацієнти дуже часто потребують стаціонарного лікування в умовах інтенсивної терапії, що зумовлено тяжкістю їх стану і високим ризиком летальності. Найбільш ефективним методом у таких випадках є реперфузійна терапія у вигляді ПКВ, яка дозволяє швидко і надійно відновити коронарний кровотік.

На сьогодні майже завершилася робота над уніфікованими клінічними протоколами надання медичної допомоги при ГКС без елевації сегмента ST і стабільній стенокардії напруження. У них чітко визначено показання для проведення ПКВ залежно від стратифікації пацієнтів на групи ризику ускладнень захворювання. Тяжкий перебіг ГІМ у NSTEMI-пациєнтів спостерігається лише в 4-5% випадків. Стан основної частини таких хворих вдається стабілізувати протягом 1-2 діб за допомогою стандартної медикаментозної терапії (наркотичні анальгетики, β-блокатори, нітрати, антикоагулянти) і в подальшому визначитися з доцільністю проведення ПКВ.

У 2010 році Всеукраїнською організацією «Асоціація інтервенційних кардіологів України» було створено реєстр ПКВ. Він об'єднує дані клінік з 21 області нашої країни. Заповнення протоколів відбувається в режимі онлайн на спеціальному центральному сервері з використанням ресурсів інтернету.

Заступник головного лікаря з медичної частини Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології Ігор Віталійович Данильчук поділився досвідом організації і функціонування реперфузійного центру у Вінниці.

— За ініціативою активних громадян нашого міста і за підтримки міського голови В.Б. Гройсмана, професора Ю.М. Мостового у 2007 році наша клініка змогла придбати ангіограф. На той час він коштував 8 млн грн, з яких 3 млн були зібрані завдяки небайдужим вінничанам і керівникам певних підприємств. Як знак подяки біля входу в нашу клініку розміщений стенд, на якому зазначено їхні прізвища.

Майже 40% пацієнтів з ГІМ госпіталізуються до нашого центру після 12 год з моменту виникнення його симптомів — це наслідок відсутності елементарних знань у населення щодо симптомів ГКС та безвідповідального ставлення до свого здоров'я. Відомо, що проведення ПКВ протягом перших 30 хв від появи симптоматики ГКС суттєво знижує госпітальну летальність (до 3%). Якщо стентування здійснюють упродовж 2 год після розвитку клінічної картини ГІМ, то госпітальна летальність становить 5-6%, а після 3 год — 8%. Як лікарям, так і пацієнтам важливо усвідомлювати, що кожна година відсторонення проведення ПКВ призводить до зниження ефективності реперфузійної терапії і, відповідно, — по-гіршенню прогнозу хворого.

Завідувач відділу гострої коронарної недостатності та порушення ритму Черкаського обласного кардіохірургічного центру, головний позаштатний кардіолог Департаменту охорони здоров'я Черкаської обласної адміністрації Світлана Василівна Журба розповіла, що за минулій рік у Черкаському центрі було встановлено стенти 30% пацієнтів з ГІМ. Якщо летальність, зумовлена цією патологією, в Україні становить 13,6%, то в Черкаській області — 9%. Значну роль у поліпшенні ситуації зіграло активне зауваження медичної спільноти регіону до ініціативи «Stent for Life», яка допомагає привернути увагу суспільства і представників влади до такої актуальної, але керованої проблеми, як ГІМ, за умови своєчасної діагностики та адекватної терапії, що відповідає міжнародним стандартам.

Підготувала Людмила Онищук

3



Ранній та надійний

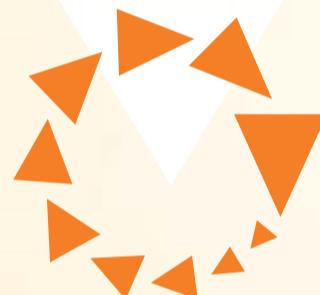
контроль АТ
порівняно з
валсартаном¹

24-годинний

контроль АТ²

Більше пацієнтів досягають

цільового АТ^{3,4}



едарбі™
азилсартан медоксоміл

Усвідом необхідність



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

Діюча речовина: azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагонисти ангіотензину II прямого дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ₁. Фармакокінетика: біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5–3 години. Іжа не впливає на біодоступність азилсартану. Период напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептом. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №A/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13.

Виробник: Тakeda Ірландія Лтд, Ірландія.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарата. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

Ведение пациентов с артериальной гипертензией на фоне сопутствующей патологии

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов (23-25 сентября, г. Киев)

На протяжении последних 30 лет в украинской популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наблюдается увеличение распространенности факторов риска: если в 1980 г. доля больных с множественными (≥3) факторами риска составляла 21%, то в 2012 г. – 61% (И.М. Горбась и соавт., 2012). Среди наиболее распространенных факторов риска – курение, ожирение, гиперхолестеринемия, нарушения углеводного обмена. Такие пациенты требуют особого подхода – с одной стороны, им необходима интенсивная антигипертензивная терапия для снижения сердечно-сосудистого (СС) риска, с другой – лечение не должно оказывать негативного влияния на коморбидные состояния.

Выбору препарата для пациента с АГ и сопутствующей патологией был посвящен доклад руководителя отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Юрия Николаевича Сиренко.



– Главным принципом, на котором базируется лечение пациентов с АГ высокого и очень высокого СС-риска (то есть практически всех больных с АГ и коморбидной патологией), является стремление к достижению и удержанию целевого уровня артериального давления (АД). Результаты недавнего метаанализа (Lancet, 2014) в очередной раз продемонстрировали, что повышенный уровень систолического

АД (САД) значительно увеличивает риск развития различных СС-осложнений, начиная от нестабильной стенокардии (на 41%) и заканчивая внезапной кардиальной смертью (на 20%). Доказано, что жесткий контроль АД способствует уменьшению частоты СС-осложнений (P. Verdecchia et al., 2009), в том числе у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД), который, как известно, является значимым самостоятельным фактором риска. Результаты одного из последних метаанализов прямых сравнительных исследований свидетельствуют о том, что все классы антигипертензивных препаратов, снижая АД, обеспечивают достоверное уменьшение частоты инсульта и основных СС-событий (J. of Hypertension 2015, 33: 1321-1341). Концепцию о роли снижения АД как такового в уменьшении СС-риска подтверждает мнение экспертов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Так, в руководстве FDA 2015 г., содержащем требования к средствам для лечения АГ, указывается, что главной характеристикой для каждого препарата является его антигипертензивная эффективность. Таким образом, при лечении пациентов с АГ в первую очередь следует сосредоточиться на достижении целевых значений АД.

Согласно современным европейским рекомендациям по лечению АГ препаратами выбора являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В течение последних лет ведутся дискуссии с целью обозначить преимущества одного из этих классов по сравнению с другим. Есть ли основание для такой постановки вопроса? Если исходить из того, что главной задачей в лечении пациентов с АГ является эффективный контроль АД, то следует признать, что в отношении снижения АД БРА, особенно наиболее новых представители этого класса, как минимум не проигрывают ИАПФ. Это доказано в метаанализах рандомизированных исследований и подтверждено реальной практикой. В метаанализе M.J. Fabia (2007), в котором оценивали динамику АД по результатам амбулаторного мониторирования, показано, что на фоне терапии зарегистрированными на тот момент БРА снижение САД и диастолического АД (ДАД) составляет от 9/4 до 14/7 мм рт. ст.

Безусловно, большое значение имеет наличие данных о возможности предотвращения или замедления прогрессирования поражений органов-мишеней и снижения частоты СС-осложнений, но и в этом отношении БРА обладают убедительной доказательной базой. В упоминавшемся выше метаанализе (J. Hypertension, 2015) при сравнении терапии БРА с лечением остальными классами антигипертензивных препаратов, включая ИАПФ, не выявлены достоверные отличия в отношении влияния на конечные точки. Таким образом, обоснованно можно делать выводы о том, что и ИАПФ, и БРА демонстрируют доказательства эффективности по влиянию на частоту СС-осложнений у пациентов с АГ.

БРА в качестве препаратов первой линии терапии включены в международные и национальные руководства по ведению больных АГ: Британского Национального института качества медицинской помощи (NICE, 2011), Ассоциации кардиологов Украины (2012), Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии (ASH/ISH, 2014), Объединенного

национального комитета по предупреждению, диагностике и лечению АГ (США, JNC-8, 2014).

В руководстве ESC/ESH 2013 г. по ведению пациентов с АГ БРА рекомендованы больным с бессимптомным поражением органов-мишеней, СС-заболеваниями в анамнезе (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность – СН); терминальной стадией почечной недостаточности/протеинурией, метаболическим синдромом, СД. Указывается, что их применение может быть рассмотрено при наличии фибрилляции предсердий.

К сожалению, в Украине частота назначения БРА сегодня остается крайне низкой – согласно данным анализа рынка антигипертензивных средств в 2014 г. доля БРА в структуре продаж составляет не более 2%, такой же процент принадлежит комбинациям с включением БРА. Такая позиция врачей, обусловленная в большей степени их инертностью, неприемлема в ситуации, которая наблюдается в нашей стране, когда эффективного контроля АД у больных АГ удается достичь только в 14-15% случаев.

Сравним эти цифры с данными N.D. Wong (2007), согласно которым в США даже у пациентов с СД, у которых всегда крайне трудно достичь целевых значений АД, его эффективный контроль (<140/90 мм рт. ст.) отмечается в 61% случаев. Авторы работы сообщают также, что удерживать АД на уровне 140/90 мм рт. ст. удается у 42% пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП), у 35% больных с инсультом в анамнезе и почти в 50% случаев при наличии СН. Эти данные свидетельствуют о том, что американские врачи хотя и не достигли полного успеха, но сделали значительный шаг вперед в области лечения пациентов с АГ и коморбидными состояниями, затрудняющими контроль АД и значительно ухудшающими прогноз. Следует отметить, что в США БРА занимают ведущее место в рекомендациях наравне с ИАПФ по лечению пациентов с АГ и различными сопутствующими состояниями – у пациентов с СД, ХЗП, ишемической болезнью сердца и хронической СН (Journal of Hypertension 2014, 32:3-15).

БРА обладают не только высокой антигипертензивной эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности, что особенно важно при лечении пациентов с коморбидными заболеваниями. Не следует забывать о том, что главным условием успешного контроля АД является постоянный прием антигипертензивного средства, а не его приобретение в аптеке и прием от случая к случаю. Самостоятельное установление пациентами подобного режима – не редкость, и в ряде случаев это связано с побочными эффектами препаратов или с опасениями пациентов по этому поводу. Последствия данной тактики хорошо известны: рано или поздно такой больной будет госпитализирован с тяжелым осложнением – инсультом или инфарктом миокарда. Поэтому задача врача – назначить препарат с минимальным риском развития побочных эффектов и наилучшим профилем переносимости. БРА в этом отношении выглядят наиболее привлекательно. По данным метаанализа G. Mansia и соавт. (2011), БРА демонстрируют наименьшую частоту отмены приема по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, и даже с ИАПФ (рис. 1).

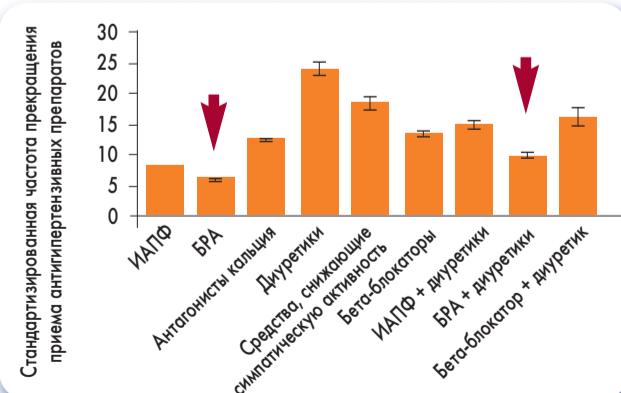


Рис. 1. Частота прекращения приема антигипертензивных препаратов

В последние годы в клиническую практику украинских врачей внедрен представитель нового поколения БРА – азилсартан медоксомил (Эдарби), одобренный FDA и Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) для лечения АГ в 2011 г. Азилсартан медоксомил – молекула с модифицированной химической структурой, обеспечивающей наиболее стойкую связь с рецепторами ангиотензина II 1 типа (AT₁-рецепторами) и наиболее медленную диссоциацию комплекса блокатор/AT₁-рецептор. Это позволяет получать дополнительные преимущества как в снижении АД, так и в долгосрочном контроле АД, которые уже продемонстрированы в клинических исследованиях с использованием азилсартана. Например, в исследовании W. White (2012) установлено, что у больных с предиабетом и СД 2 типа антигипертензивный эффект азилсартана превосходит таковой олмесартана. В работе J. Bonner (2013) азилсартан продемонстрировал преимущества в контроле АД по сравнению с ИАПФ рамиприлом. Эти преимущества проявлялись уже на второй неделе от начала приема препаратов и сохранялись на протяжении всего срока наблюдения – 24 недели. По данным суточного мониторирования АД, азилсартан также обеспечивал лучший суточный профиль САД, удерживая его значения в среднем на уровне 115 мм рт. ст. через 18 ч после приема и на уровне 135 мм рт. ст. – через 24 ч (рис. 2).

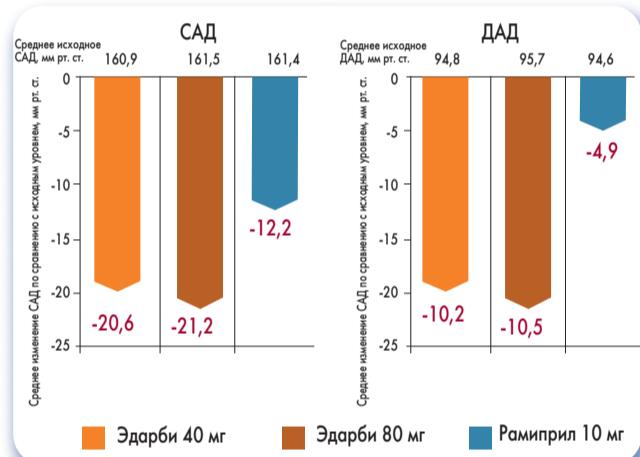


Рис. 2. Изменение клинического АД по сравнению с исходным уровнем через 24 недели (n=884)

На основе азилсартана была создана первая комбинация блокатора РАС с диуретиком хлорталидоном, обладающим выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятным метаболическим профилем. Учитывая, что в реальной практике не менее 70% пациентов с АГ нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, появление такой комбинации на украинском рынке будет означать новые возможности в лечении трудных пациентов. На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

– Эффективный контроль АД – основное условие снижения риска развития СС-осложнений у пациентов с АГ.

– Достижение целевых уровней АД у больных АГ с коморбидными состояниями затруднено, в связи с чем им следует назначать препараты с наиболее выраженным и длительным антигипертензивным эффектом.

– Важно обеспечить приверженность таких больных к лечению и быть уверенным в хорошей переносимости назначаемого антигипертензивного препарата.

– Назначение БРА пациентам с АГ и коморбидной патологией в моно- или комбинированной терапии соответствует международным рекомендациям, а хороший профиль безопасности этих препаратов является одним из важных аргументов в пользу их применения.

– Азилсартан – современный БРА, который продемонстрировал преимущества в контроле АД по сравнению с представителями своего и других классов антигипертензивных препаратов.

– Азилсартан обеспечивает эффективный контроль АД у пациентов с СД 2 типа и может быть препаратом выбора у таких больных, а также у пациентов с другими коморбидными состояниями, затрудняющими достижение целевых уровней АД.

Подготовила Наталья Очеретяная

UA/CVM/1115/0007

Компанія Pfizer®

**улучшить и продлить жизнь тех,
кто надеется на нас**

Несмотря на впечатляющие достижения современной хирургии и широкое распространение альтернативных подходов, фармакологическая терапия остается ведущим методом лечения и профилактики большинства заболеваний человека на современном этапе развития медицинской науки. Это же относится и к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), которые являются основной причиной инвалидности и смертности населения в экономически развитых странах. На сегодняшний день в структуре смертности на долю ССЗ приходится около 40-60%, при этом отмечается рост заболеваемости среди молодежи. В связи с этим ССЗ рассматриваются как одна из наиболее важных медико-социальных проблем здравоохранения нашего времени.

Миллионы пациентов во всем мире нуждаются не только в высокоэффективных, но и в доступных фармацевтических продуктах. Поэтому вопросы социально-экономического взаимодействия в современном обществе выходят на первый план, и не последнюю роль в нем играют крупные фармацевтические компании, которые разрабатывают и производят инновационные препараты для лечения заболеваний, влияющих на продолжительность и качество жизни пациентов. Своим видением основных задач, которые возлагаются сегодня на лидеров мирового фармацевтического бизнеса, поделилась с нашим корреспондентом генеральный директор Представительства «Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине Инна Бакуменко (интервью было проведено 26 октября 2015 года).

Каким видам деятельности компания Pfizer уделяет основное внимание?

— Как мировой биофармацевтический лидер компания Pfizer делает основной акцент на разработке инновационных препаратов, появление которых реально изменяет парадигму лечения тяжелейших заболеваний нашего времени — кардиологических, ревматологических, онкологических и неврологических. Особое место в нашем портфеле продуктов занимает линейка госпитальных препаратов, а именно антибиотики и антимикотики. Должна отметить, что основные ресурсы компании сосредоточены на исследовательских проектах с максимальным потенциалом достижения научного и медицинского успеха. Благодаря этому миллионы больных во всем мире получают возможность не просто жить дольше, но и, что самое главное, — жить полноценной жизнью.

Компания Pfizer производит всемирно известные вакцины (Превенар 13); препараты для лечения боли (прегабалин — Лирика; целекоксиб — Целебрекс; парекоксиб — Династат); эректильной дисфункции (силденафил — Виагра), рака легких, почек, молочной железы, ревматоидного артрита (этанерцепт — Энбрел), гемофилии и многих других тяжелых заболеваний. Препарат Достинекс (каберголин), который применяется для лечения заболеваний, обусловленных или сочетающихся с гиперпролактинемией (аменорея, галакторея, бесплодие), помог и продолжает помогать многим женщинам Украины ощутить радость материнства. К жизненно важным препаратам относится Вифенд (вориконазол) — эталонный препарат для профилактики и лечения инвазивного аспергиллеза, несвоевременная диагностика которого часто приводит к летальному исходу. В настоящее время на завершающем этапе находится передача диагностического теста на галактоманан (положительная реакция является маркером инвазивного аспергиллеза) в главные онкогематологические центры Украины.

В области кардиологии, несомненно, стоит отметить оригинальный аторвастатин (Липримар): его эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска у наиболее тяжелых категорий кардиологических больных подтверждена в более чем 400 международных клинических рандомизированных исследованиях. Результаты

этих исследований легли в основу рекомендаций по лечению пациентов с дислипидемиями, острым коронарным синдромом, ишемической болезнью сердца и другими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, хронические заболевания почек, которые являются серьезными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Как Вы считаете, необходимо ли проводить просветительскую работу среди медицинской общественности, к примеру, с целью обеспечения правильного использования лекарственных средств производства вашей компании?

— Безусловно! Именно поэтому компания Pfizer уже на протяжении многих лет развивает научно-образовательный компонент в рамках своей деятельности в Украине с ориентацией на представителей профессиональной медицинской общественности. Мы проводим многочисленные советы экспертов, круглые столы и принимаем активное участие в национальных и международных конференциях, целью которых является поддержание развития отечественной медицинской науки. Кроме того, это, конечно же, дает возможность акцентировать внимание специалистов на правильном использовании наших лекарственных средств.

Хочу также отметить, что наша компания активно использует инновационный инструментарий мультиканального маркетинга в продвижении фармацевтической продукции нашего производства. Здесь мы также проводим информационно-образовательные мероприятия для медицинской и фармацевтической общественности, при этом мы активно используем передовые телекоммуникационные технологии.

Одной из наиболее приоритетных задач для компании Pfizer, как на глобальном уровне, так и в Украине, является формирование положительных изменений в восприятии обществом фармацевтической индустрии в целом и нашей компании в частности, и большую роль в этом играет весомый вклад в борьбу с наиболее серьезными заболеваниями современности. Мы очень гордимся тем, что осуществляем нашу деятельность в строгом соответствии с высокими этическими стандартами ведения бизнеса и требованиями законодательства Украины и Соединенных Штатов Америки. Для меня



Инна Бакуменко

успех компании Pfizer — это отражение высокого доверия и уважения общества, в котором мы работаем и которому мы служим.

Каковы приоритеты работы представительства компании Pfizer в Украине?

— Наша деятельность в Украине ориентирована прежде всего на обмен информацией о наших продуктах с медицинской общественностью, проведение исследований фармацевтического рынка и промоцию препаратов.



Завод в г. Грандж Касти, Ирландия



Мы стремимся к обеспечению безопасности пациентов

В этом году мы провели в Украине пять советов экспертов. А именно: «Пути улучшения прогноза и снижения частоты госпитализации у пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска в Украине», «Пути улучшения диагностики, лечения, профилактики инвазивных микозов в Украине», «Определение подходов к коррекции расстройств адаптации, вызванных нестабильной ситуацией в стране», «Острая боль: рекомендации и принципы контроля послеоперационной боли», «Первая и вторая линии терапии рака почки: пути улучшения прогноза и выживаемости пациентов в Украине». Мы пригласили к участию в них ведущих специалистов отрасли и не планируем снижать уровень нашей активности в 2016 году.

Помимо этого, я вижу в Украине огромный потенциал для полноценной реализации исследовательских программ. На данный момент в наших исследованиях принимают участие более полутора тысяч украинских пациентов, которые таким образом

получают доступ к инновационным фармацевтическим разработкам. Наше лидерство в области проведения клинических исследований признается и коллегами по индустрии: директор направления клинических исследований компании Pfizer в Украине Сергей Михайлов на протяжении многих лет возглавляет соответствующий подкомитет в Европейской Бизнес Ассоциации, представляя интересы всей индустрии. Так, сегодня ведется активный диалог с Министерством финансов Украины в рамках предложенной правительством налоговой реформы, которая предполагает, среди всего прочего, увеличение ставки НДС и на препараты для клинических исследований до 20%! Мы считаем, что такие решения существенно влияют на уровень инвестиционной привлекательности Украины и на доступ пациентов к самым передовым инновационным препаратам, которые изменят их жизнь, значительно улучшат прогноз и результаты лечения.

Мы гордимся тем, что наши препараты оказались полезны в тех сложных условиях, в которых сегодня приходится жить гражданам Украины. АТО отразилась на состоянии здоровья не только защитников нашей страны, но и многих мирных жителей. Посттравматическое стрессовое расстройство – это диагноз, который, к сожалению, сегодня ставят все чаще при обследовании военнослужащих и вынужденных переселенцев. Пациенты с таким диагнозом не могут обойтись без медикаментозной поддержки, в качестве которой им часто назначают препарат Золофт (сертралин) с доказанной эффективностью и зарегистрированными показаниями к применению при данной патологии. Хирурги, получившие колossalный опыт лечения раненых бойцов, подтверждают актуальность лечения фантомной боли у таких пациентов, и наш препарат Лирика (прегабалин), рекомендованный для лечения невропатической боли, подтвердил свою высокую эффективность в условиях реальной практики.

Расширяя возможности лечения пациентов высокого кардиоваскулярного риска, наша компания выводит на рынок Украины одновременно с европейскими странами новые препараты для лечения ССЗ. В этом году в Украине зарегистрирован препарат Эликвис (апиксанбан) – новый оральный антикоагулянт для предупреждения инсульта у пациентов с фибрillationю предсердий, лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у взрослых.

Увеличение доступности инновационных методов терапии для пациентов с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями – тема более чем актуальная для Украины. Социальные инициативы бизнеса иногда являются единственным шансом для некоторых наших больных получить эффективное лечение. Выступает ли представительство компании Pfizer в Украине с такими инициативами?

– Да, и мы абсолютно уверены в том, что обеспечить гарантированный доступ населения к новейшим лекарственным средствам и качественному медицинскому обслуживанию можно только путем организации совместной работы со всеми заинтересованными сторонами системы здравоохранения – от пациентов до врачей, от местных учреждений здравоохранения до международных правительственные и неправительственные организации.

Проблема обеспечения доступа граждан Украины к современным методам фармакологического лечения особенно актуальна для пациентов с кардиоваскулярными, онкологическими и ревматоидными заболеваниями, особенно для тех, которые нуждаются в назначении биологической терапии. Для многих таких пациентов применение биологических препаратов – единственная возможность избавления от постоянной боли, предотвращения инвалидности и возвращения к активной жизни. Именно поэтому компания Pfizer внедрила и поддерживает программу «Ради Жизни», которая стартовала в ноябре 2013 года и предоставляет нам возможность быть ближе к пациентам. На сегодняшний день наша программа действует во всех областных центрах Украины, за исключением временно оккупированных территорий.



Расскажите подробнее об этой программе.

– Участие в программе «Ради жизни» обеспечивает скидку на определенные препараты компании Pfizer. Размер скидки может достигать 50% от розничной цены препарата, установленной аптечной сетью-партнером. Держателям карт периодически рассылаются новости и разного рода полезная информация, что способствует соблюдению рекомендаций врача и регулярному приему назначеннной терапии. Участником программы может стать любой пациент, достигший 18 лет, который сделал осознанный выбор использовать лекарственные средства компании Pfizer из представленной фармацевтом линейки препаратов, следуя предписанию лечащего врача.

Благодаря программе «Ради жизни» высококачественные инновационные лекарственные средства стали более доступными для наших пациентов. В программу включены следующие наши препараты: Аромазин (экземестан), Генотропин (соматропин), Инспра (эплерон), Липримар (аторвастатин), Норваск (амлодипин), Сермион (ницерголин). Недавно в программу был включен и биологический препарат Энбрел (этанерцепт), применяемый в лечении тяжелого активного ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, псoriатического артрита и активного анкилозирующего спондилита. Также мы планируем включить в программу ряд других жизненно важных препаратов, которые наши пациенты смогут приобретать со значительной скидкой.

Компания Pfizer оказывает и гуманитарную помощь. Расскажите о ваших последних гуманитарных акциях.

– В этом году к нам обратились за помощью и поддержкой многие объединения пациентов и медицинские организации. Ассоциации родителей детей с ювенильным ревматоидным артритом «Радость движения» мы передали для лечения препарат Энбрел (этанерцепт). Также мы поддержали Всеукраинское общество гемофилии, предоставив препарат БенеФикс (ионаког альфа) для профилактического лечения двоих детей с тяжелой формой гемофилии. Международному благотворительному фонду «Содействие развитию медицины» была предоставлена гуманитарная помощь в виде инновационного таргетного препарата Сутент (сунтиниб) для лечения рака почки. Главный военный клинический госпиталь Министерства обороны Украины получил от нас помощь в виде препарата Тигацил (тайгециклидин) для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и инфекций кожи и мягких тканей. Общая стоимость препаратов, предоставленных в качестве гуманитарной помощи, составила более 2,2 млн гривен!

Какова, на Ваш взгляд, роль крупных фармацевтических компаний в формировании базы, на которой будут происходить структурные изменения в отрасли и развитие рынка лекарственных средств в Украине?

– Думаю, что фармацевтический бизнес может внести значительный вклад в создание такой базы, и с этой целью мы активно сотрудничаем с представителями центральных органов исполнительной власти, ведем диалог с правительством в рамках

профессиональных и бизнес-ассоциаций, таких как Ассоциация производителей инновационных лекарственных средств (АПРАД), Американская торговая палата в Украине и Европейская Бизнес Ассоциация.

Мы предлагаем опираться на «Видение 2020» – стратегию, которая была разработана и предложена правительству индустрией и которая отображает наши представления о развитии рынка и отрасли в ближайшие годы. Стратегия «Видение 2020» разрабатывалась международными экспертами на основе лучшего европейского и мирового опыта и с учетом передовых украинских практик.

Хочу поделиться двумя замечательными новостями: по итогам выборов в руководство Комитета по вопросам здравоохранения Американской торговой палаты в Украине на 2016 год, я была избрана на общественную должность одного из трех руководителей комитета Палаты, а также была избрана в руководство профессиональной ассоциации АПРАД, которая объединяет производителей инновационных лекарственных средств. Я очень горжусь оказанным мне доверием коллег и буду активно вкладывать свое время и опыт для представления позиций всей международной фармацевтической индустрии, а также вести активный диалог с правительством нашей страны и другими заинтересованными сторонами для формирования общего видения и целей развития фармацевтического рынка и отрасли здравоохранения.

Какие первоочередные задачи Вы видите на этом пути?

– В ближайшие два-три года будут внедряться и апробироваться ключевые механизмы будущей системы лекарственного обеспечения: новая система закупок, ценообразование и государственное регулирование цен, долгожданное упрощение процедуры регистрации лекарственных средств.

Я буду отстаивать повышение конкуренции на рынке, поскольку это единственный способ добиться значительного снижения цен на лекарственные средства и сделать их более доступными для пациентов. В текущем году мы решили принять участие в государственных закупках препаратов для лечения гемофилии у взрослых. Предложенная нашим дистрибутором цена позволит Министерству здравоохранения Украины сэкономить более 9 млн гривен для национального бюджета! Мы с нетерпением ожидаем решения тендера комитета о принятии нашего предложения.

Один из приоритетов нашей работы с правительством в ближайшее время – внедрение долговременных контрактов на предоставление лекарственных средств в рамках государственных программ. Это позволит прогнозировать производство и обеспечит значительное снижение цен на препараты, закупаемые государством.



Представитель Глобального Общества компании Pfizer по здравоохранению оказывает помощь препаратом Зетамакс в южно-марокканском поселке

Значительного положительного эффекта я ожидаю и от проведения закупок при посредничестве авторитетных международных организаций, таких как Программа развития Организации Объединенных Наций (ПРООН) и «Краун Эйджентс». Я абсолютно уверена, что в долговременной перспективе этот опыт будет способствовать повышению уровня прозрачности принимаемых МЗ Украины решений в сфере тендерных закупок и снижению уровня коррупции в нашей стране.

Подготовила Наталья Очеретяная

Л.Г. Воронков, д.м.н., професор, руководитель отдела сердечной недостаточности ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить?

Истекшие полтора десятилетия принесли немалый объем новых знаний о механизмах развития анемии, нередко наблюдающейся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Частота выявления анемии, критериями которой согласно ВОЗ является концентрация гемоглобина (Hb) в крови менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин, по данным современных исследований, колеблется от 16 до 48%, возрастая по мере увеличения класса по NYHA. Причинами стойкого интереса исследователей к проблеме анемии при ХСН являются, с одной стороны, ее существенное негативное влияние на клинический прогноз пациентов с ХСН, а с другой – значительное, пропорциональное выраженности анемии снижение функциональных возможностей и качества жизни пациентов. Возможные механизмы снижения уровня Hb при ХСН многообразны и могут сочетаться у одного и того же пациента, что в целом позволяет говорить о многофакторном генезе феномена анемии при данном синдроме.

Механизмы, которые могут участвовать в формировании анемии у пациента с ХСН

1. Ренальный механизм. Его актуальность не вызывает сомнений, поскольку существенное и тесно сопряженное с ухудшением клинического прогноза снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,72 м² наблюдается у 50-57% пациентов с ХСН. Классическая схема анемии почечного генеза предполагает снижение эритропоэтина (ЭП)-сintéзирующей функции почек, пропорциональное выраженности повреждения последних, что влечет за собой уменьшение эритропоэза. Вышеуказанный ренальный, связанный со снижением выработки ЭП механизм становится актуальным при уменьшении СКФ <35-40 мл/мин/1,72 м².

У пациентов с ХСН снижение ренального кровотока, обусловленное вазоконстрикторным влиянием высоких нейрогормонов (РАС, норадреналин) на почечные сосуды, выступает стимулом к усилению выработки ЭП через механизм гипоксии. С этим согласуется тот факт, что у большинства пациентов с ХСН и анемией определяются не сниженные, а, напротив, повышенные либо нормальные уровни ЭП. Данную ситуацию трактуют как резистентность к эндогенному ЭП, в основе которой лежат десенсилизация рецепторов к ЭП, обусловленная влиянием воспалительных цитокинов, дисфункция таргетных клеток костного мозга на фоне его хронической гипоксии, прямое угнетение пролиферации последних воспалительными цитокинами. В то же время для пациентов с ХСН, имеющих тяжелую ренальную дисфункцию, которая, как правило, отражает выраженные необратимые структурные изменения паренхимы почек, характерным является снижение ЭП-образующей функции последних. Поэтому бытующий ныне в литературе термин «кардиоренальная анемическая синдром» в строгом смысле применят именно к категории пациентов с анемией с сопутствующим тяжелым нарушением азотовыделительной функции почек. По данным D. Scrutinio и соавт., из 326 пациентов с систолической ХСН и сопутствующей анемией снижение величины СКФ <30 мл/мин/1,73 м² имело место у 50 (15,3%).

2. Иммуновоспалительный механизм. Последний играет ведущую роль в подавлении эритропоэза в условиях хронических инфекций, онкологических заболеваний и при некоторых других состояниях, характеризующихся системной иммуновоспалительной активацией (ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет и др., а также ХСН). В вышеуказанном механизме главным «действующим лицом» выступают провоспалительные цитокины (TNF, интерлейкины 1 и 6, гамма-интерферон, бактериальные липополисахариды), те или иные из которых прямо либо опосредованно: 1) блокируют транспорт железа внутри энтероцита в кровь; 2) угнетают вы свобождение депонированного железа из РЭС (ретикулоэндотелиальный блок) и гепатоцитов. Ключевым посредником такого рода блокады выступает синтезируемый в печени гепсидин, секреция которого стимулируется провоспалительными цитокинами, а также застойными явлениями в печени. В результате возникает так называемый функциональный дефицит железа, состоящий в том, что при наличии достаточных запасов этого элемента наблюдается его нехватка для эритропоэза. Наконец, провоспалительные цитокины играют ведущую роль в формировании резистентности к эндогенному ЭП (см. выше).

Анемия, наблюдающаяся на фоне функционального железодефицита в условиях системного воспаления, терминологически определена как анемия хронического заболевания (АХЗ). Для данного состояния, наряду с уменьшением содержания железа в крови и сниженной сатурацией железом трансферрина, характерен нормальный либо повышенный уровень ферритина. В пользу АХЗ могут также свидетельствовать повышенные уровни циркулирующих биомаркеров воспаления (С-реактивный протеин, воспалительные цитокины). Для АХЗ более характерен нормоцитоз – средний корпскулярный объем эритроцита (MCV) находится в пределах 80-100 фл, однако у 1/5-1/3 таких пациентов анемия носит характер микроцитарной (показатель MCV <80 фл). Доля АХЗ в структуре всех случаев анемии при ХСН достигает 60%.

3. Истинный (абсолютный) железодефицит. При ХСН он может быть связан с нарушением кишечной абсорбции железа и микропотерями крови. К возможным причинам

нарушения всасывания железа у пациентов с ХСН относят отек и утолщение стенок кишечника, снижение кровотока в органах брюшной полости, анорексию и недостаточное питание. Микропотери крови, роль которых у пациентов с ХСН, возможно, недооценивается, могут быть связаны с регулярным приемом большинством из них ацетилсалicyловой кислоты либо антикоагулянтов.

Частота истинного железодефицита среди пациентов с ХСН и сопутствующей анемией колеблется, по разным данным, от 5 до 21%. Для абсолютного железодефицита, помимо сниженной сатурации трансферрина и повышения содержания в плазме его растворимых рецепторов, характерным является снижение концентрации циркулирующего ферритина. Хотя традиционным критерием абсолютного железодефицита считается уровень ферритина <30 мкг/л, для пациентов с ХСН в последнее время в качестве такого критерия рассматривается величина <100 мкг/л. Это обусловлено результатами оценки уровней ферритина у пациентов с тяжелой ХСН в зависимости от наличия у них источника депо железа по данным пунктационной биопсии костного мозга. Так, у пациентов с истощением запасов Fe средний уровень ферритина в крови составил 75 мкг/л, а у пациентов с сохранным пулом депонированного железа – 211 мкг/л [40].

Истинная железодефицитная анемия является микроплазматической (показатель MCV <80 фл) и гипохромной (среднее содержание Hb в эритроците – MCH – <27 пг).

4. Гемодилюция. Увеличенный объем циркулирующей плазмы, характерный для гиперволемии, наблюдающейся в фазе декомпенсации ХСН, снижает гематокрит и, соответственно, показатель концентрации Hb в крови – так называемая псевдоанемия, о которой представляется возможным говорить лишь в случаях, когда достижению эуволемии сопутствует нормализация уровня Hb без применения специфической терапии. Вместе с тем вышеуказанный гемодилюционный механизм, по-видимому, может принимать участие в формировании показателя Hb крови и у многих клинически стабильных пациентов с ХСН. Об этом могут свидетельствовать результаты исследований, в которых с помощью современных радиоизотопных методов было продемонстрировано увеличение объема циркулирующей плазмы у 40-50% пациентов с ХСН, не имевших на момент исследования явных объективных признаков гиперволемии.

5. Дефицит витамина B₁₂ или фолиевой кислоты. Удельный вес макроцитарной анемии, связанной с вышеуказанным дефицитом, относительно невысок (5-8%) и, как правило, сопряжен с соответствующими коморбидными состояниями (алкоголизм, парентеральное питание, заболевание либо резекция желудка или тонкого кишечника и т.п.).

6. Влияние лекарственных препаратов. Помимо препаратов, способных обусловить повреждение слизистых ЖКТ и тем самым спровоцировать микро- или макрокровопотерю (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства), следует упомянуть ряд лекарств, применению которых сопутствует риск подавления эритропоэза, – цитостатики, некоторые антибактериальные средства. Наибольшее внимание привлекают данные о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) подавлять эритропоэз. Это, в частности, объясняют тем, что АПФ принимает активное участие в биодеградации белка Ac-SDKP – мощного ингибитора гемопоэза. Вместе с тем на сегодняшний день клинические исследования, убедительно подтверждающие связь приема ИАПФ со снижением уровня Hb, отсутствуют, а наличие анемии в действующих рекомендациях не относится к числу противопоказаний к назначению данного класса препаратов.

Вышеизложенное наглядно демонстрирует многофакторный характер анемии при ХСН. Это естественным образом предполагает возможность сочетания различных механизмов ее формирования у одного и того же пациента. Вместе с тем уточнение вышеуказанных механизмов развития анемии в каждом конкретном случае остается актуальным. Учитывая потенциально сложную природу анемии при ХСН, у данной категории пациентов понятия «рениальная анемия», «анемия хронического заболевания», «дилатационная анемия» вряд ли должны звучать как диагностические термины. Однако точная оценка природы анемии, безусловно, представляется полезной для правильного подхода к ее коррекции.



Л.Г. Воронков

Переходя к теме лечения ХСН, сразу следует заметить, что до настоящего времени в документах Европейского кардиологического общества по лечению ХСН, включая ныне действующий документ редакции 2012 г., не содержится сформулированных в соответствии с существующей доказательной базой конкретных рекомендаций по фармакотерапии сопутствующей анемии. Вместе с тем расширение наших знаний в данной области за последние годы, базирующееся на результатах некоторых новых завершенных исследований (см. далее), позволяет надеяться на изменение ситуации в лучшую сторону в новых Европейских рекомендациях по лечению СН, выход которых ожидается в 2016 г.

До недавнего времени в качестве оправданной рассматривалась стратегия лечения анемии при ХСН с помощью эритропоэтистимулирующих агентов, в том числе используемых в комбинации с препаратами железа. В ряде рандомизированных клинических испытаний, выполненных начиная с 2000 г., было установлено, что применение рекомбинантного ЭП (эпоптенин) у пациентов с ХСН и анемией способно восстанавливать уровень Hb до целевых значений с сопутствующими благоприятными клиническими эффектами в виде снижения класса по NYHA, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения параметров качества жизни, улучшения систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем еще с конца 1990-х годов начали накапливаться данные о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, на фоне использования эритропоэтистимулирующих препаратов. Так, крупное исследование NHCT (1998), включившее более 1 тыс. гемодиализных пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца или ХСН, было прекращено досрочно из-за соображений безопасности в связи с выявленным статистически достоверным трендом в сторону увеличения частоты случаев смерти. Конец эры эритропоэтинстимулирующих средств при ХСН наступил после окончания широкомасштабного (2278 пациентов) исследования RED-HF, в котором использование дарбэпоптина у пациентов с систолической ХСН и уровнем Hb от 9,0 до 12,0 г/дл хотя и сопровождалось, в сравнении с плацебо, нормализацией уровня Hb и улучшением качества жизни, было ассоциировано с достоверным ($p=0,01$) увеличением частоты тромбозомобилических осложнений. Более того, в выполненном в США и обнародованном в 2014 г. ретроспективном обсервационном исследовании, включившем более 2 тыс. пациентов с ХСН и ренальной дисфункцией (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), лечение ЭП ассоциировалось с увеличением риска смерти на 40% ($p=0,02$), почти двукратным высокодостоверным ($p<0,001$) возрастанием риска возникновения острого коронарного синдрома наряду с достоверным увеличением количества госпитализаций.

В качестве возможных причин вышеуказанных неутешительных результатов рассматривается повышение гематокрита (и, соответственно, вязкости крови), влекущее за собой возрастание риска тромбоза, а также повышение артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, нередко сопутствующее применению ЭП. Так или иначе, в сложившейся ситуации для лечения хронической немакроцитарной анемии при ХСН у клиницистов осталось единственное «оружие» в виде препаратов железа. Последние представлены пероральными и внутривенными формами.

Пероральные формы. Их преимуществом является относительно невысокая стоимость, а главным недостатком – низкая всасываемость. До последнего времени пероральные препараты железа были представлены исключительно двухвалентными формами в виде сульфатной и глюконатной солей. Их существенный недостаток состоит в том, что окислению Fe^{2+} в Fe^{3+} в слизистой кишечника сопутствует образование свободных радикалов, оказывающих локальное токсическое действие. Оксидантный стресс клеток ЖКТ является причиной весьма частых, наблюдающихся примерно у 60% пациентов, гастроинтестинальных жалоб в виде изжоги, тошноты, запоров либо диареи, которыми

сопровождается применение пероральных препаратов двухвалентного железа. Переносимость последних улучшается при совмещении их приема с приемом пищи, однако такой подход, в свою очередь, существенно ухудшает их всасываемость, что обуславливает значительные трудности в достижении баланса между минимизацией побочных эффектов и максимализацией усвоемости препарата Fe^{2+} . Значение оксидантного стресса ЖКТ, провоцируемого поступлением экзогенного Fe^{2+} , не ограничивается желудочно-кишечным дискомфортом как таковым. Согласно данным экспериментальных исследований длительный прием солей двухвалентного железа через механизм оксидантного стресса может вызывать деструкцию клеточных мембранных, повреждение ДНК и иммунные нарушения. Через тот же механизм вышеуказанные соли усугубляют выраженность экспериментального колита, негативно влияют на кишечную микрофлору, а также могут увеличивать риск развития железнистых опухолей кишечника.

Вышеуказанных последствий, связанных со свободнорадикальным повреждением ЖКТ, возможно избежать при применении трехвалентного железа в виде перорального Fe^{3+} – полимальтозного комплекса; он содержит полимальтозную оболочку, обеспечивающую контролируемое высвобождение железа и одновременно минимизирующую его контакт с пищей и другими лекарствами.

Универсальным ограничением пероральной ферротерапии является ее малодейственность при патологических состояниях, сопровождающихся нарушениями всасывания железа, которые имеют место у большинства больных с клинически выраженной ХСН. В качестве причин недостаточной абсорбции железа у таких пациентов рассматриваются отек слизистой кишечника и сниженный (на 30–43%) кишечный кровоток. Кроме того, при АХЗ, механизм которой актуален для ХСН, повышенные уровни гепсидина угнетают транспортировку ферропортином железа внутри энтероцита, целью которой является поступление Fe в кровь. К дополнительным факторам, способным ограничить всасывание препаратов железа в кишечнике, относятся прием некоторых медикаментов (например, блокаторов H_2 -рецепторов), паретические расстройства со стороны желудка, нередко наблюдающиеся при диабете.

Наиболее существенным недостатком стратегии коррекции железодефицита с помощью пероральных форм Fe является недостаточная скорость восполнения ими запасов железа. Так, суточная доза железа, требующаяся для восполнения его дефицита, составляет 1000 мг. Биодоступность пероральных форм железа составляет примерно 10%. Исходя из обычной дозы сульфата железа (100–200 мг/сут), в том «идеальном» случае, если пациент адекватно переносит дозу в 200 мг и не имеет предпосылок к нарушению всасывания железа, ежедневное восполнение его запасов составит 20 мг, что потребует минимум 50 дней для устранения железодефицита. При менее благоприятном сценарии – если это пациент с выраженной ХСН (при которой абсорбция железа снижена примерно на 50%), который способен переносить лишь дозу 100 мг/сут, – ежедневное восполнение дефицита железа составит не более 5 мг, что потребует 200 дней для полного восстановления его запасов. В реальной практике для этого может потребоваться еще больший промежуток времени из-за спорадических пропусков приема очередной дозы по случайным причинам или из-за желудочно-кишечного дискомфорта. Приведенные расчеты свидетельствуют, что надлежащая результивативность пероральной ферротерапии может быть достигнута при условии ее длительности более 6 мес. В то же время для полного восстановления запасов железа достаточно от одной до нескольких его внутривенных инъекций. Поэтому внутривенная ферротерапия сегодня рассматривается в качестве приоритетного подхода к коррекции железодефицита и сопряженной с ним анемии.

Внутривенные препараты железа. Современные внутривенные препараты железа воплощены в виде сфероподобных коллоидных микрочастиц железо-углеводной природы. Ядро такой микрочастицы содержит Fe^{3+} в виде оксигидроксидного комплекса, его окружает углеводная оболочка различной (в зависимости от запатентованной лекарственной формы) природы, обеспечивающая микрочастице стабильность в растворе и в кровотоке. Введенные внутривенно вышеуказанные частицы инкорпорируются фагоцитами РЭС, которые разрушают их оболочку и далее выбрасывают ионы трехвалентного железа в кровоток, где они немедленно связываются с трансферрином для последующего транспортирования в костный мозг. Экспорт железа из макрофагов в кровоток осуществляется транспортным белком ферропортином. При функциональному дефициту железа, единственным иммуновоспалительному механизму анемии (при АХЗ), повышенные уровни гепсидина вызывают деградацию ферропортина и, соответственно, задержку Fe внутри макрофагов (гепсидиновый, или ретикуло-эндотелиальный, блок). После внутривенной инъекции препарата железа наблюдается быстрое нарастание его концентрации внутри макрофагов, что индуцирует гиперэкспрессию ферропортина, и тем самым гепсидиновый блок преодолевается. Именно этим механизмом объясняется эффективность внутривенных форм железа при его относительном (функциональном) дефиците.

В настоящее время на европейском рынке доступны четыре внутривенные лекарственные формы железа, различающиеся природой углеводной оболочки, дозированием

и технологией назначения, – железа декстран, глюконат железа, сахарат железа и карбоксимальтоза железа. Первые две формы, особенно железа декстран, характеризуются меньшей безопасностью применения в сравнении с последними двумя формами. Так, согласно базе данных FDA, охватившей период 1997–2002 гг., при применении декстрина железа наблюдали 29,2 случая угрожающих жизни анафилактических реакций на 1 млн пациентов, глюконата железа – 10,5, сахара железа – 4,2. В ныне действующих в США рекомендациях по лечению пациентов с хронической болезнью почек говорится о нежелательности использования внутривенного декстрина железа. Наиболее современной из вышеуказанных лекарственных форм является карбоксимальтоза железа. Ее преимущества – низкий окислительно-восстановительный потенциал и, соответственно, возможность назначения большей, в сравнении с другими названными формами, разовой дозы железа, а также низкая, в сравнении с железом декстраном и глюконатом железа, оксидантная активность.

На сегодняшний день база данных, касающаяся эффективности внутривенной терапии препаратами железа пациентов с ХСН, представлена результатами 4 рандомизированных испытаний сахара железа и карбоксимальтозы железа, выполненных в 2007–2014 гг.

Доказательная база эффективности при ХСН карбоксимальтозы железа более обширна и представлена двумя многоцентровыми рандомизированными плацебо-контролируемыми испытаниями – FAIR-HF (2009) и CONFIRM-HF (2014).

В исследование FAIR-HF включили 459 пациентов с систолической ХСН (фракция выброса $\leq 40\%$) II–III классов по NYHA с уровнем Hb от 95 до 135 г/л и железодефицитом, критерии которого соответствовали таковым в исследовании FERRIC-HF. Испытуемый препарат (c) вводили по 200 мг 1 раз в неделю до полного восполнения дефицита железа, потребность в котором вычислялась по стандартной формуле Ganzoni. После этого, на поддерживающем этапе, ту же дозу вводили 1 раз в месяц до окончания периода наблюдения, составившего 24 недели. В конце вышеуказанного срока наблюдения в группе активного препарата регистрировали, в сравнении с плацебо, существенное достоверное улучшение симптоматики самоочувствия по стандартизированной шкале самооценки (Patient Global Assessment score), существенное улучшение индекса качества жизни по обеим использовавшимся шкалам (EQ-SD и KCCQ), снижение класса по NYHA и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (соответственно +39 м и +9 м, $p < 0,001$). Уровень Hb в группе с исходной анемией ($\text{Hb} < 120 \text{ г/дл}$) нормализовался и стал сопоставимым с таковым в подгруппе без анемии. Устранение железодефицита с помощью карбоксимальтозы железа сопровождалось улучшением функции почек, выразившимся в достоверном повышении СКФ.

Наибольшее по продолжительности испытание препаратов внутривенного железа – CONFIRM-HF (2014) – охватило 304 пациента с ХСН II–III класса по NYHA с фракцией выброса $\leq 45\%$, повышенным уровнем натрийуретических пептидов и теми же, что и в исследованиях FERRIC-HF и FAIR-HF, критериями абсолютного и относительного железодефицита. В исследование вошли пациенты как со сниженным, так и нормальным уровнем Hb, который в среднем составил 12,4 г/дл. В качестве первостепенной конечной точки рассматривали изменения дистанции 6-минутной ходьбы, а в качестве второстепенных – динамику класса по NYHA, параметров шкал самочувствия, качества жизни и физической слабости, а также частоту госпитализаций в связи с декомпенсацией СН. Феринжект вводили в виде внутривенного боляса, соответствовавшего 500 или 1000 мг железа, при этом суммарная доза последнего за период активной фазы терапии (6 недель) составляла, в зависимости от полноты устранения железодефицита, от 500 до 2000 мг. В поддерживающей фазе вводили по 500 мг Fe на этапах 12, 24 и 36 недель, однако лишь в случаях, если на данный момент железодефицит сохранялся. В качестве плацебо использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Срок наблюдения пациентов составил 52 недели.

Средняя доза препарата, понадобившаяся для коррекции железодефицита, составила 1500 мг, варьируя от 500 до 3500 мг, причем у 75% пациентов для нормализации и поддержания нормального статуса Fe понадобилось не более 2 инъекций. Лечение Феринжектом ассоциировалось с существенным увеличением дистанции 6-минутной ходьбы на этапах 24 недели (разница с плацебо 33 м; $p < 0,002$) и 52 недели (36 м; $p < 0,001$). Статистически достоверное терапевтическое преимущество группы активного лечения перед плацебо в отношении класса по NYHA, шкал самочувствия, качества жизни и слабости наметилось

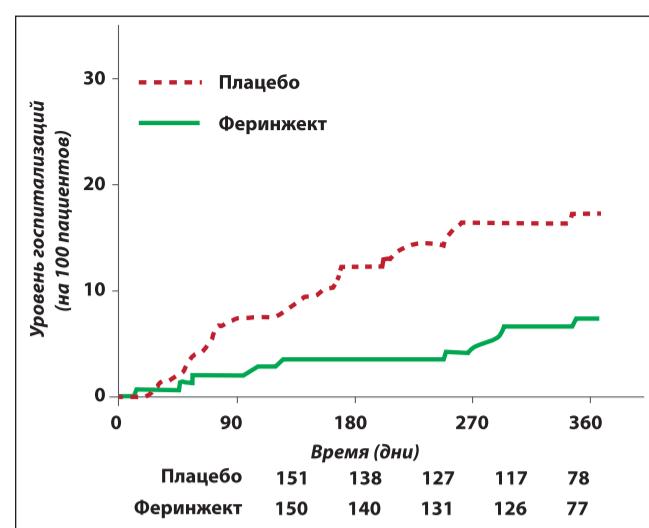


Рис. 1. Время до первой госпитализации в связи с декомпенсацией СН в исследовании CONFIRM-HF

с 24-й неделей и сохранялось до конца исследования. Кроме того, лечение Феринжектом было сопряжено с существенным (на 61%, $p = 0,009$) уменьшением количества случаев госпитализации в связи с усугублением СН (рис. 1), а число смертельных случаев за годичный период наблюдения было сопоставимым с таковым в группе активного лечения (12) и плацебо (14). Безопасность внутривенной терапии Феринжектом оказалась весьма высокой, о чем свидетельствовало практически одинаковое количество задокументированных побочных явлений за период наблюдения в группах активного препарата и плацебо.

Интерпретация результатов исследования CONFIRM-HF, включившего пациентов с железодефицитом независимо от наличия у них анемии, выходит за рамки настоящей публикации, поскольку касается более широкой, нежели лечение анемии при ХСН, и исключительно интересной проблемы, а именно – железодефицита как такового у данной категории пациентов. Так или иначе, на сегодняшний день получены серьезные доказательства высокой клинической эффективности карбоксимальтозы железа как наиболее современной внутривенной формы Fe при ХСН.

В свете вышеизложенного может быть рекомендован представленный на рисунке 2 алгоритм коррекции анемии, сопряженной с абсолютным либо функциональным железодефицитом у пациентов с ХСН.

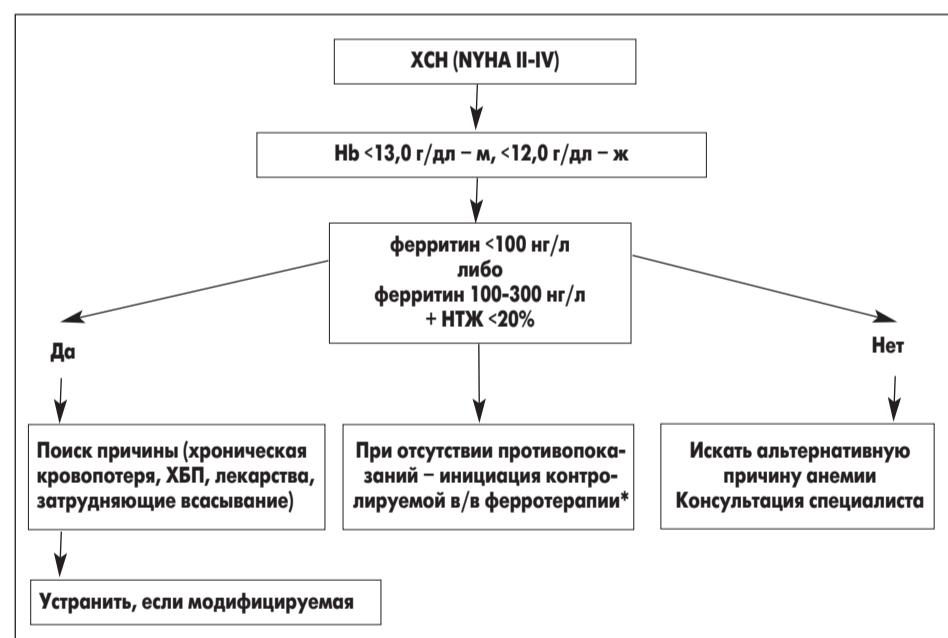


Рис. 2. Схема лечебной тактики при анемии у пациента с ХСН
Примечания: м – мужчины, ж – женщины; НТЖ – насыщение трансферрина железом; ХБП – хроническая болезнь почек; *карбоксимальтозат либо сахарат Fe.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что для анемии при ХСН характерно многообразие механизмов, которые, по всей видимости, могут параллельно участвовать в ее формировании. Концепция АХЗ как едва ли не самого актуального механизма развития анемии при ХСН хорошо обоснована и выглядит привлекательно, однако оставляет открытый вопрос о том, почему у значительной части пациентов с клинически выраженной, прогрессирующей ХСН уровень Hb остается нормальным вплоть до финального этапа заболевания. Предстоящие исследования должны дать ответ на этот вопрос.

Наличие при ХСН хронической анемии, сопряженной с лабораторными признаками абсолютного либо относительного железодефицита, должно рассматриваться в качестве сигнала к инициации контролируемой внутривенной ферротерапии, предпочтительно карбоксимальтозой либо сахаратом железа. Важность такой терапии определяется предоставляемыми ею возможностями существенного и стойкого улучшения самочувствия, качества жизни и клинико-функционального состояния таких пациентов.

Список литературы находится в редакции.

UA/XMP/1115/0018

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Клініко-діагностичні аспекти травматичних ушкоджень серця: погляд кардіолога



С.М. Стаднік

У сучасних умовах спостерігається зростання рівня травматизму, у структурі якого особливим місце посідають травми грудей. Нерідко вони супроводжуються ушкодженнями серця, які виявляють у 10-76% випадків смерті при різних травмах незалежно від їх характеру, локалізації, умов виникнення. Ушкодження серця відбуваються в 70,9% автомобільних аварій, 9,5% випадків травм пішоходів, 7,6% – падінь з висоти, у тому числі під час спортивних ігор.

Спостерігається зростання частоти самостійних (ізольованих) травматичних ушкоджень серця без залучення грудної стінки та інших органів грудної порожнини. Це пов'язано як з природними катаклізмами, так і з неухильним збільшенням частоти техногенних надзвичайних ситуацій мирного часу: авто-, авіа- і залізничних катастроф, пожеж, вибухів, терористичних актів. Наслідки таких травм становлять сферу завдань медицини катастроф. Слід акцентувати увагу на безперервному підвищенні технологічної насиченості і складності промислового виробництва, що збільшує потенційну ймовірність виробничого травматизму. Проблема травматичних уражень серця актуальна для військової (в комплексі поняття «бойова травма», зокрема при збройних конфліктах), спортивної, а також для невідкладної медицини.

Закриті пошкодження грудної клітки в мирний час переважають над відкритими і становлять понад 90% усіх травм грудей. Тупу, непроникачу травму грудей виявляють у 44% потерпілих. Така травма грудей з ушкодженням серця значною мірою збільшує ризик летальних наслідків у ранні терміни перебування в стаціонарі. Летальність при закритій травмі грудей становить 26,9%, а в поєднанні з ушкодженням серця – 54,3%. Ушкодження серця зумовлюють більш тяжкий клінічний перебіг травми грудей у найближчому постагресивному періоді з огляду на потенційну ймовірність констрикції серця в результаті його гострої гемотампонади (стабільної або прогресуючої), порушень ритму і провідності серця, гострої серцевої недостатності, що загрожує нестабільністю системної гемодинаміки.

Ушкодження серця часто бувають істинною безпосередньою, але не розпізнатою «біля ліжка хворого» причиною летального наслідку при травмі. Заслуговує на увагу той факт, що в 16,3% випадків пацієнти з тупими травмами серця не мають інших пошкоджень. Таким чином, виникає потенційно небезпечна для життя потерпілих ситуація, адже своєчасна діагностика ураження серця дозволяє уникнути інвалідизації в майбутньому.

При локальних збройних конфліктах страждає військовий контингент і мирне населення. Медичне забезпечення військового контингенту організовується завдяки спеціально виділеним силам і засобам відповідно до вимог військово- медичної доктрини, а мирному населенню в зоні збройного конфлікту медична допомога надається місцевими лікувальними установами. Особливо значущою є роль кардіолога в діагностіці травматичних уражень серця та веденні пацієнта як у найближчий після травми час, так і в період можливих віддалених наслідків. Тому назріла необхідність аналізу й узагальнення сучасних даних літератури з різних аспектів цієї проблеми з урахуванням досягнень апаратно-інструментальної, лабораторної діагностики та фармакотерапії в кардіології.

Відкриті травми серця – кардіохірургічна проблема, оскільки вони поєднуються з ушкодженнями грудної клітки. Відкритими проникаючими (наскрізними) є такі травми серця, за яких порожнини камер серця сполучаються з навколошінними сусідніми органами і просторами або із зовнішнім середовищем. Вони викликаються кульовими або ножовими (колотими, різаними) пораненнями, можуть призводити до раптової або дуже швидкої смерті внаслідок гемоторикарда (в порожнині серцевої сорочки може зібратися від 150 до 600 мл крові) або масивних кровотеч, не сумісних із життям. При відкритих непроникаючих (зі сліпим раневим каналом) травмах серця цілісність його стінок порушується не повністю, не наскрізь, не через усю товщу міокарда і його оболонок. На сучасному етапі розвитку кардіохірургії такі травми не вважаються смертельними. Існує тріада клінічних ознак, на підставі якої можна відразу припустити відкрите поранення серця: наявність рани, тампонада серця та кровотечи.

Під закритою травмою мають на увазі ушкодження не очевидне і часом не помітне під час зовнішнього огляду. Закриті (тупі) травми грудей нерідко супроводжуються ушкодженнями серця. Травми серця виникають не тільки при травмі грудної стінки над ділянкою серця, а й при травмах правої половини грудної клітки, верхніх відділів живота. Як уже зазначалося, можливо є і травма серця без будь-яких інших пошкоджень. Тупа травма серця становить 1/3 усіх травм серця. Її поділяють на розрив (ruptura cordis, cardiorrhexis) серця, який буває зовнішнім і внутрішнім, а також на забиття (contusio cordis) та струс (commotio cordis) серця.

Закриті травми серця виникають здебільшого внаслідок механічного впливу на грудну клітку: при її забитті, здавленні, падінні з висоти, дії ударної повітряної хвилі. Забиття можна отримати при ударі ногою по передній стінці грудної клітки або навіть при ударі м'ячем під час гри у футбол. На сьогодні найбільш частими причинами таких пошкоджень є автомобільні катастрофи з ударом грудної клітки об кермо автомобіля, коли відбувається травмування ділянки серця тупим твердим предметом з обмеженою поверхнею зіткнення, а також падіння з висоти, необережність під час роботи з механізмами. Одночасно кілька чинників беруть безпосередню участі у виникненні травми серця: раптове здавлення грудної клітки; здавлення всіх відділів серця, аорти між хребтом і грудиною, унаслідок чого підвищується внутрішньогрудний і внутрішньосерцевий тиск (гідродинамічний ефект); ушкодження серця відламками ребер; гостра дислокація серця при забитті грудної клітки (інерційний ефект). Ступінь ушкодження серця визначається інтенсивністю, часом експозиції та вектором його сили в часі і просторі. При класичному варіанті травми (короткочасній

компресії серця між грудиною та хребтом при ударі об кермо автомобіля або падінні з висоти) до пошкодження більшою мірою схильна передня поверхня органа, оскільки зверху і ззаду серце захищене магістральними судинами. Іншим варіантом травми є гідралічний удар по нижній поверхні серця через діафрагму під впливом ременя безпеки.

Під розривом серця при тупій його травмі розуміють порушення цілісності його стінок (тобто утворення в них дефекту – наскрізного або не наскрізного) чи перегородок. При зовнішніх розривах серця виникають сполучення порожнини перикарда і судин із сусідніми органами й порожнинами – середостінням, плеврою. У разі таких пошкоджень і не надання своєчасної допомоги, як правило, швидко настає смерть внаслідок гемотампонади. При внутрішніх розривах з'являються аномальні сполучення між окремими порожнинами серця. Їх діагностувати складніше. Іноді у початково нетяжких випадках хворі протягом досить тривалого часу не звертаються до лікаря, поки не сформуються наслідки травми серця, які погіршують якість їх життя. Можливими є розриви перикарда (з формуванням пневмоперикарда), перикардіальних судин або вінцевих артерій, ендокарду і клапанного апарату, сосочкових м'язів і їх сухожиль (хорд), передсердь або шлуночок. Найбільш серйозні наслідки розриву передсердь або шлуночків зазвичай призводять до смерті. У 80-90% випадків розриву стінок серця потерпілі гинуть на місці події.

За даними дослідження MIEEMS (Maryland Institute for Emergency Medical Services), 50% пацієнтів із розривами серця, доставлених у спеціалізований (торакальне, поєднаної травми або судинне відділення багатопрофільного лікувально-профілактичного закладу) стаціонар на гвинтокрилі протягом 30 хв після травми, перебували у стані клінічної смерті. У 87,5% з них спостерігалися об'єктивні ознаки тампонади серця з яскравою клінічною картиною тяжких гемодинамічних розладів: блідість і акроціаноз шкірних покривів; артеріальна гіпотензія; тахікардія; різке ослаблення верхівкового поштовху; розширення серця і вен ший в результаті здавлення серця; зменшення його наповнення в діастолу і зниження серцевого викиду. Підвищення венозного тиску (набухання шийних вен), зниження артеріального тиску, глухість серцевих тонів – патогномонічна для гемотампонади триада Бека. Поранення перикарда і міокарда відразу дозволяють запідоzрити локалізацію рани в проекції серця.

Механізм розриву стінки серця при тупій травмі полягає в різкому підвищенні тиску в камерах серця при його передньозадній компресії (унаслідок значного звуження грудної порожнини у випадках завалів при землетрусі, при роботі в шахті, в результаті здавлення між вагонами тощо), в одномоментному зміщенні серця та/або в різкому припливі

крові з нижньої порожнистої вени при травмі ременем безпеки за рахунок гідродинамічної дії крові.

При розриві структур серця спостерігаються блідість шкірних покривів, ціаноз (особливо губ), сильна задишка, частий ниткоподібний пульс, зниження артеріального тиску, різке ослаблення верхівкового поштовху, збільшення розмірів серця, аритмія, глухість тонів серця аж до повного їх зникнення, значне розширення вен ший (у разі розвитку тампонади серця), гостра гепатомегалія. При порушенні анатомії клапанного апарату, розриві сосочкових м'язів або перегородки виникає гучний шум як наслідок регургітації крові, після чого розвивається швидко прогресуюча серцева недостатність. Якщо під час діастоли вислуховується шум, що нагадує «хрускі» (шум третього перикарда), в порожнині може потребувати повітря (пневмоперикард).

Травми серця в комплексі ушкоджень органів грудної клітки можуть співіснувати з порушеннями цілісності аорти та її гілок, які слід запідоzрити за різницею пульсації справа та зліва на сонніх артеріях і судинах верхніх кінцівок. При тяжких, загрозливих для життя судинних травмах у потерпілих практично не спостерігаються стабільні показники гемодинаміки. Можливо є комбінація травм серця з ушкодженнями стравоходу, інших органів середостіння або спинного мозку.

Основним клінічним проявом більшості тупих травм (у 78% випадків) є забиття (контузія) серця. На сьогодні не існує чітких діагностичних критеріїв контузії серця, а сам термін «збиття серця» вважається збірним, що включає кілька більш специфічних ушкоджень серця. Збиття серця відбувається зазвичай при раптових прямих ударах у ділянку грудини, в лівій половині грудної клітки в проекції серця або (рідше) в її праву половину. Ступінь вираження наслідків удару серця залежить від заповнення порожнин серця кров'ю в момент механічного впливу. Навіть невеликий удар може виявитися смертельним, причому ознаки впливу можуть спостерігатися як у місці прикладання сили, так і в іншому, протилежному місці (контрударі).

При забитті серця можуть відбуватися пошкодження стулок клапанів, міокарда і провідних шляхів, коронарних судин, сухожиль папілярних м'язів, оболонок серця, комбіновані ушкодження. За характером органопатологічної контузії тканин серця коливається від незначних субендокардіальних або субепікардіальних петехій і більш великих гематом до ураження крововиливом усієї товщі міокарда. При цьому розриваються окремі м'язові волокна і дрібні судини (відбувається їх розтрощення) з подальшою кровотечею з них, що може спричинити здавлення гематомою сусідніх судин із розвитком зон ішемії, ушкодження і некрозу в міокарді. Таким чином, забиття серця може бути представлене епікардіальними і міокардіальними

Продовження на стор. 37.

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Клініко-діагностичні аспекти травматичних ушкоджень серця: погляд кардіолога

Продовження. Початок на стор. 32.

геморагіями, а також запаленням та локальним набряком без ознак некрозу міокарда або з ділянками некрозу різної величини, посттравматичною дистрофією (ознаки якої зазвичай спостерігаються вже на 3-4-й день після травми). Унаслідок цього вторинно порушується перфузія міокарда через перерозподіл обсягів мікроциркуляції з функціонуючими капілярів в артеріовенозні шунти, а також із субендокардіальних відділів у субепікардіальні, що також може привести до розвитку вторинного (відносно самої травми) некрозу міокарда.

У разі забиття серця можуть формуватися паранекроз (оглушення, stunned myocardium) і гібернація міокарда. Оглушення і гібернація викликаються набряком міокарда, його запаленням, крововиливом у його тканину, вираженими електролітними розладами (насамперед гіперкаліємією), надмірними адренергічними імпульсами, інтоксикацією, патологічними вісцеро-вісцеральними рефлексами. Ці фактори мають прямий та опосередкований (через погіршення коронарного кровообігу) несприятливий вплив на структуру і функції міокарда. За наявності в анамнезі у потерпілого патології серця можливим є посилення її перебігу. Може спостерігатися тромбоз травмованої інтими коронарної артерії. Тромбоз незміненої коронарної артерії виявляють рідше: як правило, це є типовим явищем для атеросклеротично зміненої артерії.

Травматичний некроз/інфарктоподібне ураження міокарда при тупій травмі характерні переважно для людей похилого віку. На жаль, цей діагноз встановлюють із запізненням або посмертно. До розвитку зазначеного стану може привести банальне падіння на вулиці із забиттям грудей. У молодих пацієнтів такий прояв травми серця – рідкість і може спостерігатися тільки у разі серйозного зовнішнього механічного впливу. Клінічна картина не відрізняється від типової клініки гострого інфаркту міокарда, але симптоми можуть розвиватися не відразу після травми. Перебіг зазвичай тяжкий або вкрай тяжкий. Забиття серця,

як зазначалося вище, не завжди вчасно розпізнається, проте ця травма асоціюється з великою потенційною небезпекою для потерпілого. Труднощі діагностики тупої травми серця багато в чому зумовлені наявністю тяжкої поєднаної травми, що не завжди дозволяє конкретизувати характерну клінічну симптоматику. Нерідко забиття серця поєднується із симптомами травми каркасу грудної клітки, легень, плеври, а при множинні травмі – з пошкодженнями інших органів. За даними літератури, пізня діагностика ушкоджень різних анатомічних ділянок при тяжкій механічній поєднаній травмі в надзвичайних ситуаціях спостерігається у 25-55% випадків навіть у високоспеціалізованих лікувальних установах.

У діагностиці травми серця велике значення мають ретельно зібраний анамнез, аналіз обставин отримання й механізму травми (прямий удар, здавлення грудної клітки), оцінка зовнішніх клінічних ознак травми (деформація грудей), детальне фізикальне обстеження, оцінка результатів апаратно-інструментальних, лабораторних досліджень. Оскільки не існує специфічних клініко-фізіологічних критеріїв, що верифікують травму серця, механізм травми і точка прикладання пошкоджувального фактора є дуже важливими для діагностики ушкодженні серця.

Зона зовнішньої рани, в якій існує висока ймовірність ушкодження серця, включає прекардіальну (риск – 85%), епігастральну (риск – 35%) ділянки та ділянку верхнього середостіння (риск – 65%). Виявлення слідів травми грудної клітки (саден, синців, підшкірної емфіземи) істотно сприяє діагностиці. Однак серйозне ушкодження серця, що безпосередньо загрожує життю, може спостерігатися навіть за відсутності будь-яких зовнішніх ознак травми тулуба. Обов'язковим є огляд передньої і задньої поверхонь тулуба (на спині можна виявити вихідний отвір при проникаючих пораненнях, сліди забиття грудної клітки при механізмі ушкодження серця за принципом «контрудару»). Клінічними ознаками травми грудної клітки, що потенційно

загрожує ушкодженням серця, є локальна болючість; крепітація; симптом «перерваного вдиху»; симптом Пайра (болючість при нахилях у здорову сторону); болючість при осьових навантаженнях; підшкірна емфізема (набряк м'яких тканин, особливо повік і шкії) – ознака напруженого клапанного пневмотораксу, ушкодження легені або головного бронха; зміна перкуторного тону; аускультивні знахідки; зміна голосового третміння; крім того, заслуговують на увагу незвичайні дихальні шуми. За наявності досвіду ретельний огляд, пальпацію та аускультацію можна провести за 5 хв. Необхідно швидко виявити загрозливі для життя стани і встановити їх причину.

«Набряклі» непульсуючі шийні вени – ознака тампонади серця, що розвивається. Крім того, набухання шийних вен спостерігається під час агонії, а також при інтенсивній інфузійній терапії. Ціаноз – ознака нарощаючої гіпоксії, зумовленої дихальною недостатністю. Якщо синюшне забарвлення мають тільки обличчя, шия і верхня половина грудей (симптом «декольте»), слід запідоозрити травматичну асфіксію, яка виникає при здавленні грудної клітки. Для травматичної асфіксії характерні також точкові крововиливи в шкіру, слизові оболонки і кон'юнктиву. Реєструють наявність самостійного дихання, парадоксального дихання (вікончастий перелом ребер із флотацією грудної стінки), однобічні дихальні рухи (розрив бронха, пневмоторакс, однобічний гемоторакс, ателектаз легені). Послідовно пальпують ребра і грудину, злегка здавлюють грудну клітку в усіх напрямках. При переломах ребер зі зміщенням існує ймовірність поранення органів грудної клітки гострими кістковими відламками. Пульс пальпують на кожній кінціці. Відсутність пульсу може бути зумовлено пошкодженням великої артерії. Обов'язково визначають рівень артеріального тиску (AT) на обох руках. У разі розвитку шоку шкірні покриви мають землисто-сіре забарвлення, вкриті холодним потом, пульс – слабкого наповнення, аритмічний, прискорений, спостерігається артеріальна гіпотензія. При аускультації серця – глухість тонів, аритмія, шум тертя перикарда.

На догоспітальному етапі додаткові труднощі для діагностики закритих ушкоджень серця пов'язані з умовами, в яких відбувається збір анамнезу та огляд хворого: дефіцит часу, відсутність додаткових лабораторно-інструментальних діагностичних методів, а також різний рівень підготовки медичного персоналу, порушені свідомість потерпілого (наприклад, при поєданні з черепно-мозковою травмою). Усі ці фактори призводять до того, що діагностика забиття серця на догоспітальному етапі здійснюється досить рідко. Продовжити аускультацію серця в таких умовах непросто, але вкрай необхідно для виключення розривів серця. Іноді складно в перші години після травми адекватно оцінити тяжкість стану потерпілого внаслідок недостатньої тривалості спостереження і при його збудженні, занепокоєнні, що маскує справжню картину.

Отже, для клінічної картини забиття серця характерна наявність комплексу проявів поєднаної травми грудей: біль у ділянці серця, що іноді з'являється через кілька годин після травми, рідко усувається валідолом, нітрогліцерином (у походженні болю можуть брати участь і травма ребер, плеври); серцебиття, перебой в роботі серця; занепокоєння; страх; відчувається залишки; слабкість; зовнішні ознаки травми грудної клітки; глухість тонів, шум тертя перикарда. Біль локалізується у місці удару, але може поширюватися у спину, руки, нижню щелепу, імітуючи стенокардію. Біль при легкій травмі може бути відсутнім, проявляється лише під час фізичного навантаження. У тяжких випадках при забитті серця розвивається шок

із відповідною клінічною картиною. Симптоми можуть з'являтися поступово і регресувати дуже повільно. У літніх людей порушення серцевого ритму виявляються частіше і можуть стати постійними.

Електрокардіографічне дослідження при закритій травмі грудей, безперечно, має значну інформаційну цінність для діагностики уражень серця, контролю ефективності лікування та визначення прогнозу можливих ускладнень.

Основними методами діагностики травми серця залишаються рентгеноскопія та/або рентгенографія грудної клітки (за необхідності – з контрастуванням стравоходу). Ліва вентрикулографія у хворих із травмою серця дозволяє виявити регіонарні порушення функції лівого шлуночка (ЛШ) у вигляді локальних обмежених ділянок акінезії, гіпокінезії та діскінезії; діагностувати аневризму ЛШ і оцінити її локалізацію та розміри; виявляти внутрішньопорожнинні утворення (пристинкові тромби); розрахувати низку показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Причинами «асинергії» міокарда ЛШ при травмі серця можуть бути посттравматичний некроз міокарда, рубцеві зміни як його результат. Коронарограмографію, ангіокардіографію, рентгеноконтрастну вентрикулографію у всіх клінічних ситуаціях, у тому числі і при травмі серця, використовують переважно у кардіохірургічних клініках через відносну складність та небезпеку для хворого під час вирішення питання про показання й обсяг оперативного втручання.

До неінвазивних та малоінвазивних методів візуалізації належать насамперед ехокардіографія (ЕхоКГ), а також радіонуклідна вентрикулографія, перфузійна сцинтиграфія міокарда (позитронно-емісійна та однофотонна томографія), магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія. Їх можливості частково збігаються; при цьому тільки радіонуклідні технології дозволяють достовірно оцінити життєздатність міокарда. Інші методи дають непряме уявлення про життєздатність міокарда, як, наприклад, ЕхоКГ під час аналізу скротливої функції міокарда та магнітно-резонансна томографія при оцінці його фіброзу. Істотною діагностичною ознакою травматичного некрозу міокарда є визначення в крові активності ферментів. Водночас високий їх вміст може бути наслідком травми скелетної мускулатури, печінки, довгих трубчастих кісток.

Наводимо власні спостереження клінічних випадків забиття серця у пацієнтів, що перебувають на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону.

Клінічний випадок, що закінчився одужанням пацієнта

Чоловік, 37 років, упав із висоти під час виконання монтажних робіт. Був госпіталізований у клініку через 30 хв після отримання травми в ургентному порядку зі скаргами на біль у прекардіальній ділянці, відчувається нестачі повітря. Під час огляду зовнішніх ознак пошкодження не виявлено. На момент госпіталізації: положення вимушене; в легенях везикулярне дихання, хрипи відсутні; частота дихання 28 за хвилину; тони серця ослаблені, ритм правильний, брадикардія; АТ 90/70 мм рт. ст.; живіт м'який, неболючий; печінка по реберному краю; сечовидільна система в нормі.

На тлі інтенсивної невідкладної терапії проведено обстеження (визначення рівня кардіомаркерів, ЕКГ, ЕхоКГ, огляд хірурга, травматолога).

У крові встановлено підвищений рівень кардіомаркерів: АСТ – 132,7 Од/л, КФК – 1817 Од/л, КФК-МВ – 61,4 Од/л, ЛДГ – 564 Од/л. На ЕКГ визначено синусову брадикардію з частотою серцевих

Продовження на стор. 38.

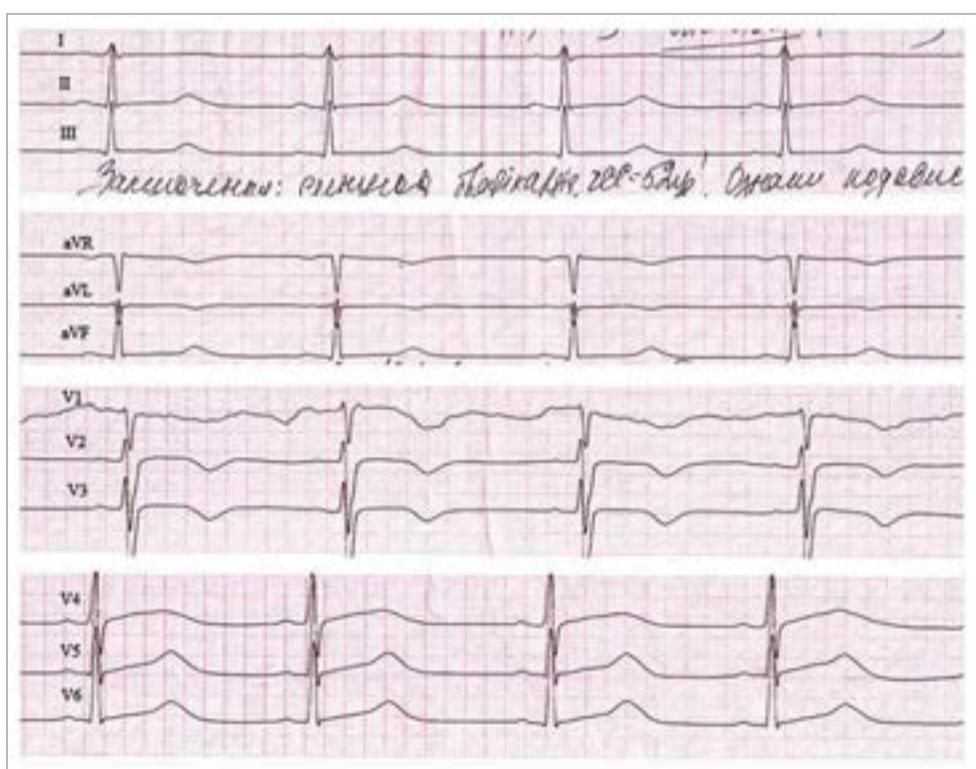


Рис. ЕКГ пацієнта при госпіталізації

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Клініко-діагностичні аспекти травматичних ушкоджень серця: погляд кардіолога

Продовження. Початок на стор. 32.

скорочень 52 уд/хв, ознаки подовження електричної систоли шлуночків, порушення процесів реполяризації по передньосептальній ділянці ЛШ (рис.).

За даними ЕхоКГ, розміри порожнин серця в нормі (ліве передсердя – 29,8 мм, ЛШ – 53,3 мм, правий шлуночок – 16,8 мм). Міокард не потовщений (задня стінка ЛШ – 10,2 мм). Видимих розладів скоротливої здатності міокарда ЛШ не виявлено. Фракція викиду – 55–57%. Клапанний апарат інтактний. Діастолічна функція міокарда ЛШ не порушена.

Встановлено клінічний діагноз: Закрита травма грудної клітки. Забиття серця середнього ступеня тяжкості.

Через 10 днів, після медикаментозної стабілізації стану, пацієнт був виписаний з клініки в задовільному стані. Працездатність відновлена.

Клінічний випадок, що відображає можливі упущення

Чоловік, 33 років, під час аварії отримав сильний раптовий удар у груди об кермо автомобіля, втратив свідомість. Доставлений у клініку у тяжкому стані. Під час огляду: блідість шкірних покривів, пульс 120–130 за хвилину, ритмічний, АТ 110/65 мм рт. ст., кровохаркання. Дихання поверхневе, частота – 28 за хвилину. Ліва половина грудей деформована, визначаються переломи II–IV ребер по парастernalній і передньоаксиллярній

лініях: ця ділянка грудної стінки флотує при диханні. Велика підшкірна емфізема. Тони серця різко ослаблені. Перелом правої стегна в нижній третині. Проведені лівобічна вагосимпатична і паравертебральна блокади від II до VI міжребер'я, анестезія місць переломів, у тому числі перелому стегна.

Через 2 год стан погіршився – з'явилися задишка, ядуха. Посилився ціаноз обличчя, пальців, спостерігалося набухання шийних вен, підшкірна емфізема поширилася на черевну стінку, калітку. Пульс став аритмічним, АТ 90/70 мм рт. ст. Рентгенологічно встановлено гемопневмоторакс зліва; ателектаз лівої легені, середостіння зміщене вправо.

У плевральну порожнину через II та VI міжребер'я введено два дренажі, встановлено активну аспірацію. Повітря надходило безперервно. Стан не покращувався. Проведено трахеостомію. З дихальних шляхів видалено багато слизу, кров'яних згустків. Хворий неспокійний, скаржився на ядуху. Різкий ціаноз, обличчя одутле, шийні вени набряклі. Пульс аритмічний, АТ не визначається. Тони серця не прослуховуються. Запідозрено тампонаду серця. При пункциї перикарда отримано червону кров. Торакотомію виконано через 6 год після госпіталізації. У плевральній порожнині – до 500 мл крові і згустків. Легеня спалається, перикард напруженій.

Повздовжнім розрізом перикард розкритий, виділилося близько 300 мл рідкої крові, видалено великий згусток крові, що охоплював основу серця позаду. Серце не скороочується. Прямий масаж тривав до відновлення ритмічних скорочень. Виявлено розрив правого вушка (діаметром 0,8 см), прикритий згустком крові. Накладено шов-тримач, згусток видалено і передсердя ушито. Ще двічі спостерігалася зупинка серця. Протягом операції проводилося нагнітання крові в артерії. Ліва легеня не розправилася – повітря надходило через рану верхньої частки і лівого головного бронха, яку захисти не встигли. Пацієнт помер через 45 хв після початку операції.

У цього пацієнта пошкодження серця не було розпізнано своєчасно. Тампонада серця маскувалася напруженім гемопневмотораксом.

Струс серця (commotio cordis) – патофізіологічний процес, при якому в результаті низькоінтенсивного, непроникаючого впливу на прекардіальну ділянку людини, як правило, розвивається порушення електричної функції серця (порушення ритму серцевої діяльності, провідності: екстрасистолія, фібриляція або тріпотіння передсердь, брадикардія, блокади; можливо є фібриляція шлуночків (ФШ) із летальним наслідком). Критерієм ФШ як причини раптової серцевої смерті за таких обставин є відсутність значущої попередньої серцево-судинної патології, а також значущого морфологічного ушкодження серця, яке саме по собі могло б стати причиною смерті. Показано, що механізм ФШ в цій ситуації є первинним електричним феноменом, що не належить до ішемії міокарда. Втім, існує точка зору про те, що струс серця може бути викликаний спазмом вінцевих артерій з подальшою ішемією і зумовлений хвилею струсу

за типом травматичного сегментарного спазму судин. Заслуговує на увагу невідповідність уявній незначності завданої травми і наступних грубих порушення діяльності серця, «непропорційність» інтенсивності травми її результату. Деякі пацієнти, які пережили епізод струсу серця і потрапили до стаціонару, були піддані катетеризації серця та ангиографії. У цілому анатомія серця та коронарних артерій була нормальною. У пацієнтів був відсутній коронарний ангіоспазм або тромбоз. Зареєстровано поодинокі випадки гіпо- тонії або інші ділянки міокарда ЛШ, ідентичних тим, про які повідомлялося при ЕхоКГ. Рівні серцевих ферментів зазвичай перебувають у межах норми і не демонструють доказів наявності некрозу міокарда (тобто інфаркту). Дані більшості аутопсій пацієнтів, які померли в результаті струсу серця, свідчать про нормальну морфологію серця.

У віддаленому після тупої травми періоді можуть виникнути посттравматична аневризма; псевдоаневризма ЛШ; ексудативний перикардит (через декілька тижнів або навіть місяців після події, що є проявом посттравматичного серцевого синдрому за аналогією з постперикардітом іншими синдромами), травматичний дефект міжшлуночкової перегородки, фістула між аортю і легеневим стовбуrom з формуванням шунта «зліва направо» і розвитком застійної серцевої недостатності.

Таким чином, за сучасних умов висуваються серйозні вимоги до рівня підготовки кардіолога до діагностики травматичних уражень серця та грамотного ведення пацієнта як у найближчий після травми час, так і в період можливих віддалених наслідків.

Список літератури знаходиться в редакції.

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Київ, ул. Механізаторов, 2.**

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

Фамилия, имя, отчество
 Специальность, место работы
 Индекс
 город
 село
 район область
 улица дом
 корпус квартира
 Телефон: дом
 раб.
 моб.
 E-mail:

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

Назовите три лучших материала номера

1.
 2.
 3.

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

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»?

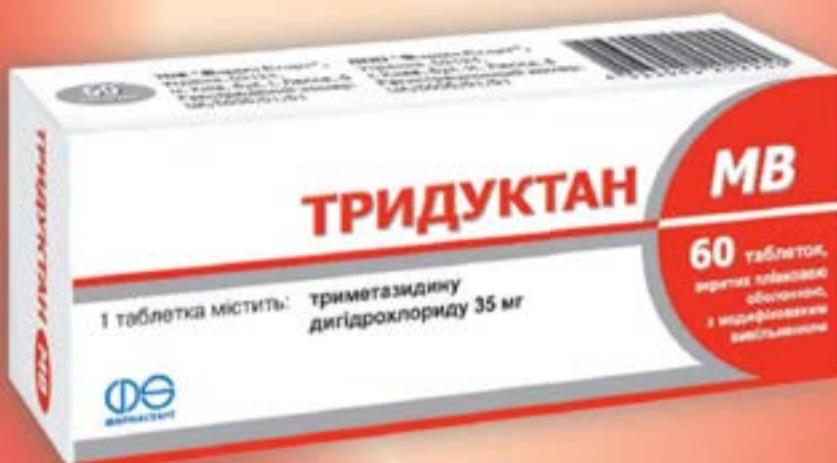
На какую тему?

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

Тридуктан МВ

триметазидин 35 мг із модифікованим вивільненням

Р.п. № UA/1028/01/01



- Виробництво за стандартом GMP
- Французька субстанція триметазидину
- Оригінальна матриця модифікованого вивільнення діючої речовини

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ТРИДУКТАН МВ*

Склад: діюча речовина: триметазидин; 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівкою оболонкою, з модифікованим вивільненням. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності чи непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до триметазидину або до будь-якого з компонентів препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв). Способ застосування та дози. Тридуктан МВ приймають внутрішньо по 1 таблетці 2 рази на добу: вранці та ввечері, під час іди, запиваючи достатньою кількістю води. Побічні реакції: Зазвичай лікування препаратом Тридуктан МВ добре переноситься. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення; з боку шкіри та підшкірних тканин: висип, свербіж, крапив'янка. Застосування в період вагітності або годування грудю. У зв'язку з відсутністю клінічних даних застосування препарату не рекомендується у період вагітності та годування грудю. Особливості застосування. Препарат не застосовується для купірування нападів стенокардії. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії. Дотепер про взаємодію з іншими лікарськими засобами не повідомлялося. Категорія відпуску. За рецептром. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

З турботою про співвітчизника

ТОВ «Фарма Старт» 03124 м. Київ, б-р Івана Лепсе, 8., тел./факс: (044) 281 23 33


ФАРМАСТАРТ

A.Н. Пархоменко, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **Д.А. Бєлій, О.І. Іркін**, д.м.н., **Я.М. Лутай**, к.м.н., **А.А. Степура, С.П. Кушнір**, к.м.н., **отділення реанімації і інтенсивної терапії ГУ ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Строжеско» НАМН України, г. Київ**

Очаговий міокардит пог маской острого коронарного синдрому з подъемом сегмента ST

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца появилась возможность проводить дифференциальную диагностику таких распространенных заболеваний, как инфаркт миокарда и миокардит. Целью представленной работы является описание различий клинической картины указанных заболеваний, в частности специфических электрокардиографических (ЭКГ) признаков миокардита, результатов ангиографии и МРТ с контрастированием гадолинием, а также основных и вспомогательных методов обследования данных групп пациентов. МРТ с контрастированием гадолинием является золотым стандартом для верификации диагноза «миокардит».

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (OKC с ↑ ST), аналогично острому инфаркту с подъемом сегмента ST (по зарубежной классификации), является одной из основных проблем неотложной кардиологии. Как правило, данное состояние сопровождается типичной клинической и ЭКГ-картины, а также наличием атеросклеротического поражения коронарного русла с дестабилизацией атероскллеротической бляшки и внутрикоронарным тромбообразованием. Благодаря распространению алгоритма ведения больных с OKC с ↑ ST и ранней механической реваскуляризацией (стентированием коронарных артерий) были выявлены пациенты с OKC с ↑ ST и интактными коронарными сосудами, и, как правило, это были лица молодого возраста. У данной группы пациентов отмечались специфические изменения на ЭКГ и их динамика при наличии повышения уровня кардиоспецифических ферментов, что подтверждало диагноз некроза миокарда. У больных редко наблюдались нарушения сегментарной сократимости и глобальной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Развитие методов визуализации миокарда, а именно магнитно-резонансного исследования (МРИ) с контрастированием гадолинием, позволило более точно определить характер и локализацию повреждения миокарда. При проведении МРИ у пациентов с OKC с ↑ ST и интактными коронарными сосудами в большинстве случаев подтверждалось наличие очагового воспалительного повреждения миокарда ЛЖ – острого очагового миокардита. В работах, посвященных выделению данной группы больных из общей массы пациентов с OKC с ↑ ST, показано наличие отличий в течении и диагностических критериях при OKC с ↑ ST и развитии типичного инфаркта миокарда и острого миокардита. Отличия пациентов с острым миокардитом начинаются с выделения возрастных групп; так, в финском национальном регистре, насчитывающем 89 399 случаев острых инфарктов миокарда и 2131 случай острого миокардита, установлено достоверное распределение пациентов по возрасту и диагнозу при выписке (рис. 1).

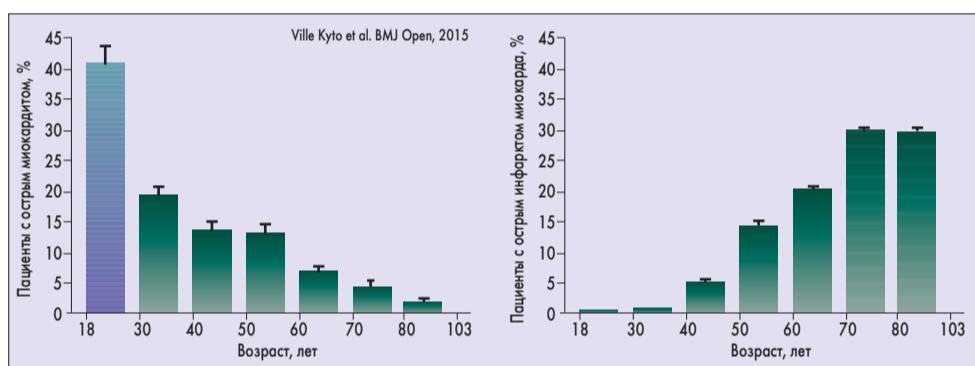


Рис. 1. Возрастное распределение пациентов с острым миокардитом (А) и инфарктом миокарда (Б) при острой боли в груди и с изменениями на ЭКГ

Дифференциальной диагностике острого очагового миокардита, протекающего под маской OKC с ↑ ST, посвящена данная работа.

Выбранную группу пациентов составили лица молодого возраста (20–40 лет), поступавшие с типичными, остро возникшими жалобами на загрудинные боли давящего, жгущего характера, продолжительностью более 20 мин, появившимися впервые в жизни. При записи ЭКГ выявлен подъем сегмента ST в сочетании с клинической симптоматикой, расцененныйbrigadой скорой помощи как OKC с - ST. Изменения на ЭКГ в данной ситуации имели некоторые характерные отличия, которые были выделены как изменения ЭКГ первого типа и изменения ЭКГ второго типа. Изменения ЭКГ первого типа носили типичный для развивающегося инфаркта характер (рис. 2).



Рис. 2. Изменения ЭКГ первого типа

Характерная для развивающегося инфаркта форма сегмента ST: сегмент ST смещен выше изолинии, и его дуга при повреждении обращена выпуклостью в сторону смещения; дискордантная депрессия сегмента ST в противоположных отведениях.

Изменения ЭКГ второго типа имели некоторые особенности (рис. 3).

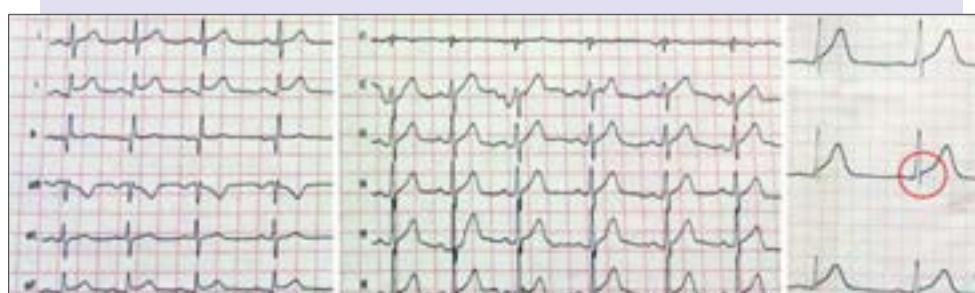


Рис. 3. Изменения ЭКГ второго типа

Корытообразный подъем сегмента ST без дискордантных изменений и с характерной зазубриной в точке начала подъема сегмента ST после комплекса QRS

Всем больным была проведена ургентная коронаровентрикулография (КВГ) в отделе интервенционной кардиологии и рентгенхирургии (руководитель – член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Ю.Н. Соколов).

При первом типе изменений на ЭКГ с помощью КВГ были выявлены типичные изменения, характерные для атеротромбического поражения коронарных сосудов, потребовавшие применения антикоагулянтов, антитромбоцитарных средств и последующего стентирования коронарной артерии (рис. 4).

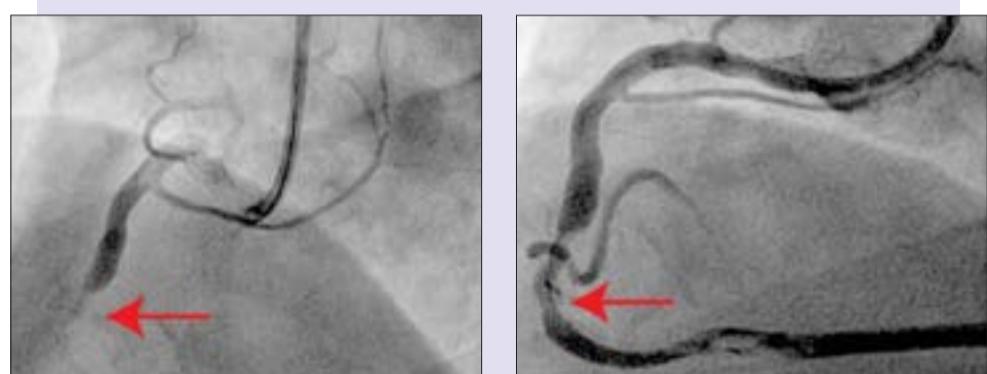


Рис. 4. Данные КВГ у пациентов с OKC с ↑ ST до (окклюзия) и после (стеноз) реканализации коронарной артерии

При проведении КВГ у пациентов со вторым типом изменений на ЭКГ отмечалось отсутствие обструктивных поражений коронарных артерий, сосуды сердца были интактными (рис. 5).

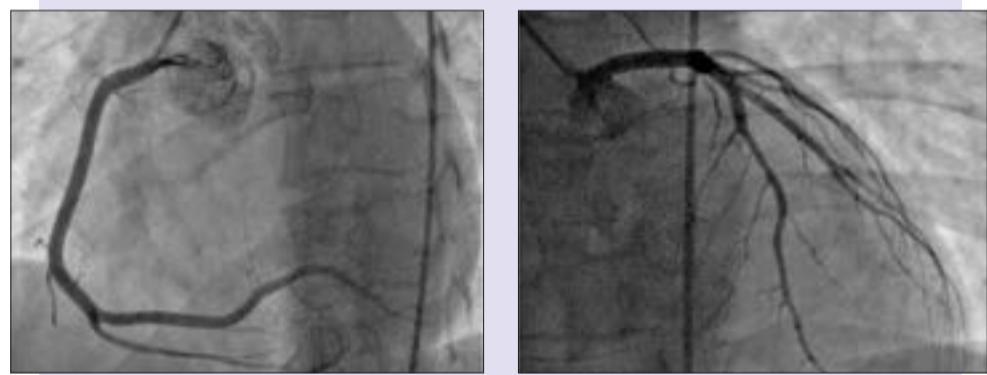


Рис. 5. Данные КВГ у пациента с острым миокардитом

Начальные изменения в общем анализе крови характеризовались наличием лейкоцитоза при отсутствии сегментоядерного сдвига и увеличения скорости оседания эритроцитов. Характерным было наличие гипергликемии как острофазовой стрессовой реакции. При анализе лабораторных маркеров поражения миокарда регистрировалось повышение кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (МВ-фракция креатинфосфориназы, тропонин T, I) у всех пациентов, как при атеротромбическом поражении сосудов сердца и проведении реваскуляризации, так и при отсутствии поражения коронарных артерий.

С целью выяснения причины развития некроза в миокарде ЛЖ у пациентов с отсутствием поражения коронарных артерий при подъеме сегмента ST со вторым типом изменений на ЭКГ было проведено МРИ с контрастированием гадолинием. На основании результатов исследований удалось достоверно установить причину развития клинической картины, подъема сегмента ST и возникновения некроза миокарда. МРИ позволяет визуализировать весь миокард с очагами воспаления (которые обнаруживаются на характерных T2-взвешенных изображениях) и зонами повреждения (выявляемыми на T1-изображениях, полученных при контрастировании гадолинием). В исследованиях было показано, что диффузное и гетерогенное поражение с локализацией в области боковой стенки ЛЖ, субэпикардиальных или интрамуральных зон или комбинированного характера контрастирования с высокой долей вероятности указывает на наличие миокардита. В большинстве работ было показано, что именно МРИ с контрастированием гадолинием позволяет определить локализацию очагов некроза миокарда и может использоваться с целью дифференциальной диагностики развивающегося некроза миокарда при миокардите и инфаркте миокарда как результат атеротромбоза.

Всем пациентам с атипичными изменениями на ЭКГ и интактными коронарными сосудами при проведении КВГ, а также части больных с развившимся Q-инфарктом миокарда было выполнено МРИ.

МРИ проводилось в отделе ядерной медицины и лучевой диагностики под руководством доктора медицинских наук С.В. Федькив.

Воспалительную инфильтрацию в миокарде можно выявить посредством МРТ с контрастированием парамагнитными контрастирующими препаратами. Метод МРТ позволяет визуализировать участки внеклеточной воды, характерные для отека миокарда. Для определения воспаления в миокарде сначала необходимо выполнить первичную МРТ сердца, затем внутривенно ввести парамагнитный контраст и через 10–30 мин провести повторное МРИ. Контраст избирательно накапливается в участках внеклеточной воды и изменяет резонансные свойства тканей. По серии изображений миокарда до и после контрастирования можно судить о локализации и протяженности воспалительной инфильтрации и некроза в миокарде.

Данные МРИ, проведенного пациентам с интактными коронарными сосудами при наличии болевого синдрома и изменений на ЭКГ, полностью подтвердили диагноз миокардита, так как у всех больных были выявлены типичные для миокардита изменения миокарда. У всех пациентов при различной локализации поражения было обнаружено



Коллектив авторов – сотрудников отдела реанимации и интенсивной терапии (слева направо): врачи отделения реанимации Д.А. Белый, А.А. Степура; зав. отделением к.м.н. С.П. Кушнир; руководитель отдела, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор А.Н. Пархоменко; ст. научный сотрудник отдела Я.М. Лутай; ведущий научный сотрудник отдела, д.м.н. О.И. Иркін

нарушение накопления контраста в эпикардиальных и/или интрамуральных слоях мышечной ткани сердца, по наружной стенке ЛЖ определялась зона отека. На серии постконтрастных изображений, в проекции вышеописанной зоны, отмечалось контрастирование в раннюю фазу и задержка выведения контрастного вещества в позднюю постконтрастную фазу (рис. 6).

Согласно данным МРИ в режиме релаксации T2 были выявлены белые включения в эпикардиальном и интрамуральном слоях миокарда ЛЖ, которые соответствовали некротическим и воспалительным изменениям мышечной ткани сердца, то есть миокардиту (рис. 6).

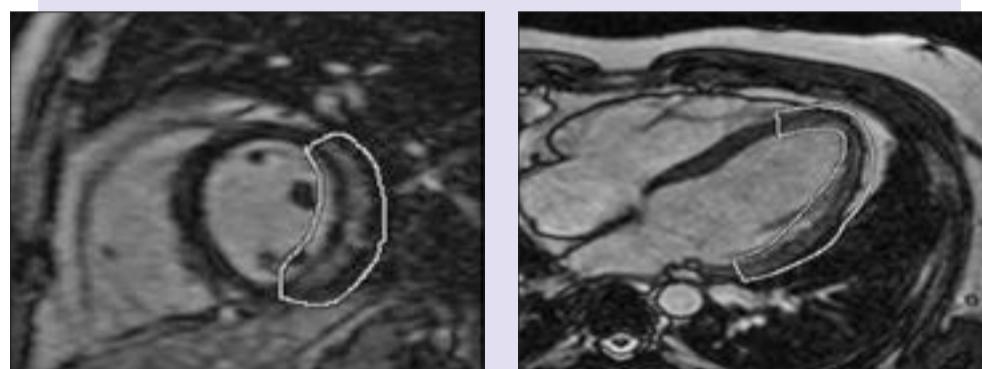


Рис. 6. Данные МРТ сердца с контрастированием гадолинием при остром миокардите

Для инфаркта миокарда характерно увеличение времени релаксации T1 и T2. На снимках это выглядит как усиление сигнала. В основе этих изменений лежит отек ткани, возникающий в результате острой и необратимой ишемии. В подостром периоде сохраняется увеличение времени релаксации T1, что обусловлено процессами воспаления и заживления. Гадолиний улучшает контрастирование поврежденных сегментов миокарда на T1-изображениях в последовательности «спиновое эхо», что повышает чувствительность и специфичность исследования. МРИ с поздним контрастированием используется для диагностики острых и ранее перенесенных инфарктов миокарда. МРИ проводится через 15–30 мин после введения двойной дозы комплекса гадолиния с диэтилентриаминпентауксусной кислотой. При этом отмечается выраженное усиление сигнала от зоны некроза, тогда как сигнал от жизнеспособного миокарда не изменяется. К другим признакам инфаркта относятся исчезновение миокарда ЛЖ, замедление тока крови в полости ЛЖ, пристеночный тромбоз, аневризма ЛЖ, разрыв межжелудочковой перегородки и митральная недостаточность.

В нашем исследовании при проведении МРИ у больных с подтвержденным Q-инфарктом миокарда и изменениями при КВГ были выявлены подобные изменения в толще миокарда. В отличие от пациентов с выявленным миокардитом изменения в больных с Q-инфарктом миокарда имели радикально противоположные характеристики локализации в толще миокарда. Детектированные некротические, а также воспалительные изменения в миокарде ЛЖ локализовались в эндокардиальном, субэндокардиальном с вовлечением интрамурального слоя миокарда ЛЖ, иногда повреждение носило трансмуральный характер (рис. 7).

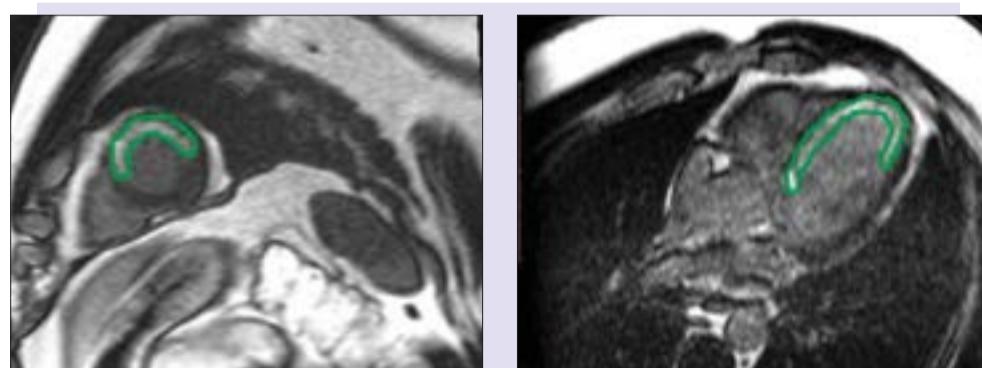


Рис. 7. Данные МРТ сердца с контрастированием гадолинием при остром инфаркте миокарда

Выводы

Применение МРИ в дифференциальной диагностике миокардита и инфаркта миокарда при возникновении боли в грудной клетке и изменений на ЭКГ является наиболее обоснованным. Заподозрить острый миокардит, протекающий под маской ОКС с \uparrow ST, можно по атипичным изменениям на ЭКГ у пациентов молодого возраста. Всем пациентам с подозрением на острый миокардит необходимо проведение КВГ и при отсутствии поражений коронарных сосудов следует осуществить исследование методом МРТ с контрастированием гадолинием. На основании результатов этих исследований можно окончательно подтвердить диагноз миокардита.

Список литературы находится в редакции.

Новини

Субклінічні інсульти у пацієнтів із серцевою недостатністю

У багатьох пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) спостерігається невиявлена фібріляція передсердь (ФП), що пов'язана з розвитком невеликих субклінічних інфарктів мозку, які призводять до зниження когнітивної функції. До такого висновку дійшли автори нового аналізу після оцінки даних дослідження ARIC. Експерти вважають, що доцільним було б проведення скринінгу у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ, у яких при проведенні рутинного електрокардіографічного дослідження впродовж періодичних візитів до лікаря не вдається зафіксувати пароксизму ФП.

За словами головного дослідника, окрім призначення пероральних антикоагулянтів з метою профілактики інсультів, слід розглянути питання профілактики малих субклінічних інфарктів, які можуть зумовити зниження когнітивних функцій.

Результати дослідження ARIC за участю 1527 пацієнтів було представлено на науковій конференції Американського товариства із серцевою недостатністю (2015). Зазначається, що результати ARIC, як і інших досліджень, свідчать про те, що субклінічні інфаркти головного мозку можуть виникати задовго до виявлення ФП. У поточному аналізі учасників розділили на 4 групи залежно

від наявності/відсутності СН зі збереженою ФВ ЛШ і діагностованої/недіагностованої ФП.

Не дивно, що у пацієнтів без СН і ФП відмічався найменший рівень субклінічних інфарктів за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку – 17%. У двох групах пацієнтів із підтвердженою ФП і наявністю/відсутністю СН поширеність інфарктів мозку була середньою, а у групі хворих із СН, але без установленого діагнозу ФП розповсюдженість субклінічних інфарктів виявилась максимальною (блізько 29%). Відповідні дані наведено у таблиці 1.

За словами авторів, неприпустимо стверджувати, що у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ не може бути інших, окрім ФП, причин розвитку субклінічних інфарктів головного мозку (наприклад, атеросклеротичного ураження сонних артерій). Однак дуже вірогідно, що у таких хворих має місце пароксизмальна ФП, яку не вдається зафіксувати.

Кількість балів за тестами оцінки когнітивної функції зменшувалася у групах пацієнтів із СН, які мали субклінічні інфаркти, порівняно з іншими двома групами хворих із СН без перенесених інфарктів головного мозку. Когнітивний дефіцит корелював із субклінічними інфарктами і наявністю ФП, однак не залежав від того, мали пацієнти СН чи ні. За словами авторів, це свідчить про те, що причиною дефіциту була ФП, а не СН.

Таблиця 1. Поширеність субклінічних інфарктів головного мозку і скориговане* ВШ залежно від наявності СН і ФП (за даними дослідження ARIC)

Показник	Без СН, ФП не зафіксована (n=1273)	Без СН, діагноз ФП в анамнезі (n=53)	СН, ФП не зафіксована (n=167)	СН, діагноз ФП в анамнезі (n=34)
Субклінічні інфаркти головного мозку за даними МРТ (%)	17,3	24,5	29,3	23,5
ВШ (95% ДІ)	1,00	1,24 (0,64-2,40)	1,60 (1,08-2,36)	1,06 (0,46-2,46)

*Корекція на вік, расу, стать, індекс маси тіла, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, застосування варфорину, центр включення.

Примітка. ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

Дігоксин у пацієнтів із серцевою недостатністю і фібріляцією передсердь

Застосування дігоксина пов'язане з певним по-працюванням виживаності хворих, проте не впливає на зменшення ризику повторних госпіталізацій у пацієнтів із СН і ФП. Мета дослідження – оцінка безпеки та ефективності застосування дігоксина у пацієнтів із СН і ФП, заснована на даних національних реєстрів Данії.

Клінічними точками обрано ризик смерті від усіх причин та повторну госпіталізацію внаслідок СН і/або ФП упродовж 5 років після спостереження.

Проаналізовано дані 70 623 пацієнтів, які були виписані зі стаціонару з діагнозом СН і супутнім ФП у період з 1996 по 2012 рік. З дослідження були виключені 48 598 пацієнтів, які не отримували терапію антагоністами вітаміну K (наприклад, варфарином), приймали протиаритмічні препарати (зокрема, аміодарон) чи померли упродовж 30 днів після виписки.

Серед 21 665 пацієнтів, що увійшли до випробування, 10 989 приймали дігоксин, 10 676 – не застосовували вказаний засіб. Пацієнти, які не отримували дігоксин, були молодші (середній вік – 74 vs 76 років; $p<0,001$), у них рідше відмічалася супутня артеріальна гіпертензія, інші серцево-судинні захворювання, хронічна ниркова недостатність і цукровий діабет; цій групі хворих

рідше призначали інгібтори ангіотензинпревертуючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, β -блокатори, спіронолактон чи статини, однак у них частіше застосовували петльові діуретики.

Дослідники порівняли дані пацієнтів, які приймали дігоксин, і учасників, які його не отримували (n=8078 у кожній групі); хворі зіставні за віком, статтю, роком включення в дослідження, спектром супутньої патології, кількістю балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, профілем лікарських призначень і ступенем тяжкості СН).

Залежно від ступеня тяжкості СН та дози отримуваних петльових діуретиків виділено 4 групи учасників – від 1-ї (помірна СН; ≤ 40 мг діуретика на добу) до 4-ї (тяжка СН; >160 мг діуретика на добу). Виявилось, що за 5-річний період спостереження рівень смертності від усіх причин є трохи нижчим у групі застосування дігоксина, ніж у контрольній групі (3342 vs 3588 летальних випадків). Ризик повторних госпіталізацій між групою застосування дігоксина (n=4795) та контрольною (n=4769) не відрізняється – 7,8 госпіталізації на 100 пацієнто-років.

Загалом ризик смерті впродовж періоду спостереження виявився нижчим у групі застосування дігоксина. При цьому зменшення вірогідності летального наслідку було суттєвішим у пацієнтів із більш тяжкою СН (табл. 2).

Таблиця 2. Ризик смерті впродовж періоду спостереження

Ступінь тяжкості СН	ВР (95% ДІ)
Загальна	0,89 (0,85-0,93)
I ступінь тяжкості (легка СН)	1,00 (0,87-1,16)
II ступінь тяжкості	0,89 (0,83-0,95)
III ступінь тяжкості	0,87 (0,79-0,95)
IV ступінь тяжкості (тяжка СН)	0,82 (0,73-0,92)

За матеріалами сайту www.webcardio.org

ХІПОТЕЛ

ТЕЛМІСАРТАН 40, 80 МГ

24-годинний контроль АТ
і захист органів-мішеней на сучасному рівні



- Доведена біоеквівалентність оригінальному препарату
- Вироблено в Україні за стандартом GMP

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

ХІПОТЕЛ Р.П. МОЗ України № UA/13322/01/02, № UA/13322/01/03. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Склад. Дюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 20 мг, 40 мг, 80 мг; допоміжні речовини: натрію гідроксид, магній, маніт (Е 421), кросповідан, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код ATC: C09C A07. **Показання.** Лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у пацієнтів із високим ступенем ризику їх розвитку (атеросклероз коронарних артерій, атеросклероз судин головного мозку, інсульт в анамнезі, захворювання периферичних артерій, цукровий діабет II типу, ускладнений ураженням органів-мішеней). **Протипоказання.** Гіперчувствливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Другий та третій триместри вагітності та годування груддю. Обструктивні захворювання жовчних проток. Печінкова недостатність тяжкого ступеня. **Способ застосування та дози.** Хіпотел застосовують внутрішньо незалежно від вживання їжі. **Лікування артеріальної гіпертензії.** Рекомендована доза для дорослих становить 40 мг на добу. Для деяких пацієнтів достатньо буде доза 20 мг на добу. Якщо рівень артеріального тиску не знижується до бажаних цифр, то можна підвищити дозу препарату Хіпотел до 80 мг на добу. Телмісартан також може призначатися у комбінації з тiazидними діуретиками, такими як гідрохлортіазід, які мають властивість додаткового ефекту щодо зниження артеріального тиску при призначенні разом із препаратом Хіпотел. При вирішенні питання про підвищення дози слід мати на увазі, що максимальний гіпотензивний ефект від препарату настає через 4-8 тижнів від початку лікування. **Профілактика серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.** Рекомендована доза для дорослих становить 80 мг один раз на добу. Невідомо, чи доза телмісартану нижче 80 мг є ефективною у зниженні ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. **Категорія відпуску.** За рецептром. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для застосування.**

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии: эффективен, безопасен и... доступен

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов (23-25 сентября, г. Киев)

Высокоэффективная современная антигипертензивная терапия сегодня становится все более доступной украинским пациентам благодаря появлению на рынке генерических препаратов. Особого внимания заслуживают генерики, которые изучаются в ходе украинских клинических исследований.

На одном из научных симпозиумов внимание врачей были представлены данные, касающиеся блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) телмисартана и антагониста кальция (АК) S-амлодипина.

Руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко отметил, что необходимость более широкого применения БРА в Украине обоснована не только выраженным антигипертензивным эффектом и благоприятным профилем безопасности этих препаратов, но и способностью влиять на исходы АГ и конечные точки в клинических исследованиях. Очередным подтверждением способности БРА влиять на прогноз пациентов с АГ являются результаты, представленные в базе данных Национальных страховых компаний Таиланда, включившей более 69 тыс. больных, принимавших БРА, со сроком наблюдения до 4 лет. Согласно полученным данным БРА демонстрируют положительное влияние на сердечно-сосудистую (СС) и общую смертность, и телмисартан находится в числе препаратов с наиболее выраженным влиянием на эти показатели (J.-W. Lin, 2014).

Следует отметить уникальные свойства молекулы телмисартана, которая обладает бифункциональностью, заключающейся в блокаде ангиотензина II и активации рецепторов PPAR γ . Благодаря этим свойствам телмисартан обеспечивает выраженный антигипертензивный и антипролиферативный эффект, уменьшает оксидативный стресс, а также положительно влияет на уровень гликемии и инсулинемии натощак, гликозилированного гемоглобина, снижает индекс инсулинерезистентности HOMA. В конечном итоге все эти эффекты способствуют торможению атеросклеротического процесса и снижению риска СС-сложнений.

Телмисартан – препарат, который был хорошо изучен в клинических исследованиях с участием различных категорий пациентов, в том числе с сахарным диабетом (СД). В этих исследованиях телмисартан продемонстрировал способность оптимизировать суточный профиль артериального давления (АД) и оказывать различные органопротекторные эффекты. Особого внимания заслуживают результаты исследований, в которых телмисартан использовали в составе комбинированной терапии. Например, его сочетанное применение с диуретиком гидрохлортиазидом (ГХТЗ) и АК амлодипином приводило к выраженному снижению и оптимизации суточного профиля АД у «трудных» пациентов – пожилых, с изолированной систолической артериальной гипертензией (АГ), что было показано в исследовании ATHOS. Исследование ARBs-FDC продемонстрировало более высокую антигипертензивную эффективность комбинации телмисартана и ГХТЗ по сравнению с комбинацией лосартана и ГХТЗ в утренние часы.

В новом исследовании ATTEMPT-CVD оценивали эффективность телмисартана и других представителей группы БРА в предупреждении развития СС-заболеваний путем изучения влияния на биомаркеры на протяжении 3 лет. Установлено, что телмисартан по сравнению с другими БРА достоверно снижает уровень BNP плазмы крови и соотношение уровней альбумина и креатинина мочи, которые являются независимыми факторами риска развития СС-событий.

Сегодня на украинском рынке представлен генерический телмисартан – препарат Хипотел, эффекты которого были изучены в ходе украинского исследования с участием пациентов с мягкой и умеренной АГ. В исследовании ХИПСТЕР-АГ приняли участие отделы симптоматических артериальных гипертензий (руководитель – профессор Ю.Н. Сиренко) и гипертонической болезни (руководитель – профессор Е.П. Свиценко) ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, а также отдел клинической и эпидемиологической кардиологии ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (руководитель – профессор Л.М. Ена). Исследование было организовано с целью изучения клинической эффективности и безопасности

препарата Хипотел (телмисартан в дозе 40 и 80 мг), применяемого в монотерапии и в комбинации с S-амлодипином в дозе 2,5–5 мг (Семлопин). При необходимости в схему лечения включали диуретик ГХТЗ в дозе 12,5 мг.

В качестве первичной конечной точки исследования оценивали частоту достижения целевых уровней АД при офисном измерении АД и суточном мониторировании (СМАД). Вторичными конечными точками исследования являлись: снижение центрального АД; улучшение упруго-эластических свойств сосудов; уменьшение индекса HOMA и уровня инсулина в крови; повышение приверженности пациентов к лечению. На сегодня получены результаты 2-месячного наблюдения за больными, включенными в исследование, 21% из которых принимают Хипотел в дозе 80 мг/сут, 11% – Хипотел в дозе 40 мг/сут. Доля пациентов, получающих Семлопин в дозах 2,5 мг/сут и 5 мг/сут, составляет 4 и 14% соответственно. Только в 2 случаях возникла необходимость в назначении ГХТЗ в дозе 12,5 мг/сут.

Согласно полученным результатам лечение препаратом Хипотел способствовало эффективному снижению офисного систолического (САД) и диастолического АД: в среднем на 24,4 и 12,8 мм рт. ст. Интересно, что монотерапия телмисартаном приводила к большему снижению офисного САД по сравнению с лечением комбинацией Хипотел + Семлопин (снижение на 30 мм рт. ст. против 22,4 мм рт. ст. соответственно). Результаты СМАД также продемонстрировали более выраженное снижение АД на фоне монотерапии препаратом Хипотел по сравнению с сочетанным применением Хипотела и Семлопина (снижение на 11 мм рт. ст. против 9 мм рт. ст.). Это объясняется тем, что комбинированную терапию назначали пациентам, у которых наблюдались значительные трудности в снижении АД, обусловленные наличием сопутствующих состояний или другими индивидуальными особенностями. В целом частота достижения целевых уровней АД в ходе исследования при офисном измерении составила 77,5%, при СМАД – 70%. У пациентов, принимавших Хипотел в монотерапии, эти цифры были выше – 95 и 90% соответственно.

Назначенная терапия в целом была оценена как эффективная в 90% случаев, 92% больных демонстрировали хорошую приверженность к лечению и в 99% случаев препараты хорошо переносились.

Таким образом, препарат Хипотел в монотерапии и в комбинации с препаратом Семлопин был эффективен в снижении офисного АД, АД при СМАД и хорошо переносился пациентами на протяжении 2 мес лечения.

Руководитель отдела гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Евгения Петровна Свиценко также уделила внимание результатам исследования ХИПСТЕР-АГ, отметив,

что терапия Хипотелом не только не приводила к ухудшению метаболических показателей, но и способствовала их улучшению, в частности, отмечено некоторое снижение уровней инсулина в крови и общего холестерина. Кроме того, на фоне терапии телмисартаном (Хипотел) наблюдалось снижение уровня С-реактивного белка, что свидетельствует об уменьшении выраженности системного воспаления, играющего важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Поскольку течение АГ сопровождается активацией системного воспаления, противовоспалительный эффект телмисартана вносит определенный вклад в снижение СС-риска у пациентов с этим заболеванием.

Телмисартан – препарат, эффекты которого сравнивали с таковыми «эталонного» ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) рамиприла в масштабном исследовании ONTARGET с участием пациентов с АГ и высоким СС-риском. Результаты исследования ONTARGET помогли ответить на многие важные вопросы, касающиеся применения БРА у различных категорий пациентов

высокого риска. Но самое главное – были получены убедительные доказательства того, что БРА при лечении АГ могут обеспечивать не менее значимое снижение риска СС-сложнений. В исследовании ONTARGET телмисартан не уступал рамиприлу в отношении снижения частоты развития первичных (СС-смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности) и вторичных (впервые диагностированная застойная сердечная недостаточность, процедуры реваскуляризации, впервые выявленный СД, снижение когнитивной функции, слабоумие, развитие фибрилляции предсердий, нефропатия) конечных точек. При этом телмисартан демонстрировал лучшую переносимость по сравнению с рамиприлом. Таким образом, исследование ONTARGET с применением телмисартана способствовало существенному укреплению позиций БРА в современных рекомендациях по лечению АГ в клинической практике.

Профессор Е.П. Свиценко подчеркнула в своем выступлении, что БРА включены в качестве препаратов первой линии терапии АГ в современные международные и национальные руководства по лечению АГ. Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), Объединенного национального комитета США по выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC-8, 2014), рекомендации Канадской образовательной программы по гипертензии 2014 г. и Японского общества гипертензии 2014 г.

На сегодня способность БРА уменьшать выраженнуюность таких факторов риска, как гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, протеинурия, нарушения углеводного обмена, колебания суточного АД, доказана в многочисленных клинических исследованиях. БРА, в том числе телмисартан, обладают доказанными органопротекторными эффектами и не уступают в этом отношении ИАПФ. Например, в исследовании DETAII, включившем пациентов с АГ и СД 2 типа, показано, что эффективность телмисартана в предупреждении прогрессирования нефропатии сопоставима с эффективностью эналаприла. В ходе специально спланированной масштабной программы исследований PROTECTION телмисартан доказал свою эффективность по сравнению с ИАПФ и другими БРА, в том числе в специальных группах больных, и продемонстрировал возможности кардиопротекции, ренопротекции и уменьшения риска развития СД.

Особенностью представителей класса БРА является низкая частота побочных эффектов, сравнимая с таковой плацебо. БРА демонстрируют наиболее высокую приверженность пациентов к лечению по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (C. Borghi et al., 2004) и наиболее низкую частоту отмены (C. Mancia et al., 2011). Важной характеристикой БРА является их благоприятный метаболический профиль. Установлено, что лечение этими препаратами не повышает риск развития СД даже в тех случаях, когда они применяются в комбинации с диуретиками.

Следует отметить, что группа БРА достаточно однородна по своим основным характеристикам, однако некоторые препараты имеют индивидуальные особенности. Телмисартан, помимо способности активировать рецепторы PPAR γ и оказывать положительные метаболические эффекты, характеризуется длительным действием, демонстрируя в этом отношении преимущество перед другими БРА. Однократный прием телмисартана в течение суток позволяет рассчитывать на сохранение выраженного антигипертензивного эффекта даже в часы, предшествующие следующему приему препарата. Это было подтверждено и в исследовании ХИПСТЕР-АГ, в котором телмисартан продемонстрировал благоприятное соотношение Т/Р («коротко-пик») – 82–97%.

Таким образом, телмисартан обладает доказанной эффективностью в снижении частоты СС-сложнений у больных АГ высокого риска с различными сопутствующими состояниями и может быть назначен пациентам с метаболическими нарушениями, нефропатиями, СД 2 типа, неблагоприятным суточным профилем АД, пожилым и многим другим, нуждающимся в эффективном и безопасном снижении АД на протяжении суток. Наличие на украинском рынке генерического телмисартана (Хипотел) облегчает задачу врачей, стремящихся обеспечить эффективный контроль АД у своих пациентов.

Подготовила Наталья Очеретянская

3

Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє,
калій вправно зберігає!



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; допоміжні речовини: для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код ATX C03D A01. **Клінічні характеристики. Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. **Протипоказання.** Гіперчувствливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м² поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріемія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. **Способ застосування та дози.** Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Діти.** Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогену дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептром.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтеся до представника заявника за адресою або телефоном:

вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. З-04-СПИ-РЕЦ-1015



SANDOZ
a Novartis company

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., професор, **І.І. Князькова**, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології Харківського національного медичного університета

Анtagонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон

Несмотря на прогресс, достигнутый за последнее время в изучении патогенеза, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается глобальной проблемой общественного здравоохранения в связи с высокой распространенностью, злокачественностью течения и неблагоприятным исходом. Причем в отношении ХСН отмечаются наибольшие темпы роста заболеваемости в структуре кардиоваскулярной патологии во многих странах мира.

С учетом высокой заболеваемости и смертности вследствие ХСН повышение эффективности терапии данной патологии является одной из главных задач современной кардиологии.

Роль альдостерона в патогенезе ХСН

Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов сердечно-сосудистой системы, и его значение в патогенезе ХСН в настоящее время признано гораздо более весомым в сравнении с ранее существовавшим упрощенным представлением о способности альдостерона обеспечивать регуляцию электролитного обмена. Повышение секреции альдостерона является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и увеличение синтеза ангиотензина II, или повышение уровня калия в крови. Кроме того, выявлена возможность локального синтеза альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, сердечной мышце. Кроме эпителия почек, рецепторы альдостерона обнаружены в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, миокарде, легких и головном мозге. Воздействуя на минералокортикоидные рецепторы, альдостерон вызывает повышение артериального давления (АД), увеличение реабсорбции натрия, задержку жидкости и одновременно усиливает выведение калия. Продемонстрировано, что, кроме классических, альдостерон оказывает ряд негативных эффектов (стимуляция воспаления, артериальной ригидности, образования коллагена, фиброзирования миокарда и др.), способствующих поражению органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевая роль альдостерона в патогенезе СН в настоящее время является общепризнанной. Повышение уровня альдостерона ведет к чрезмерной задержке натрия с увеличением внеклеточного объема, ухудшению гемодинамики и уменьшению сердечного выброса. Снижение почечного кровотока в дальнейшем стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вторичный гиперальдостеронизм.

Установлено, что увеличение уровня альдостерона стимулирует гипертрофию и ремоделирование миокарда, инициирует фиброз и апоптоз, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и снижению перфузии миокарда и, таким образом, увеличению частоты сердечно-сосудистых событий. Продемонстрировано, что у больных с ХСН концентрация альдостерона в плазме крови может в 60 раз превышать соответствующие значения для здоровых лиц.

Экспериментально установлено, что альдостерон является ключевым фактором фиброзирования миокарда, что служит одним из главных механизмов, участвующих в ремоделировании сердца и прогрессировании СН. В исследованиях *in vitro* показано, что добавление альдостерона к сердечным фибробластам значительно увеличивает синтез коллагена, что было подтверждено на модели крыс. Повышение синтеза альдостерона сопровождается увеличением образования ингибитора активатора плазминогена первого типа (ИАП-1). Повышение экспрессии и активности ИАП-1 может оказать независимые профибротические эффекты или опосредованные уменьшением уровня плазмина и снижением активации матриксных металлопротеиназ. Показано, что стимуляция минералокортикоидных рецепторов ассоциируется с повышением уровня остеопонтина в сердце, увеличением миокардиального фиброза и развитием диастолической дисфункции.

Отмечено, что интенсивное коллагенообразование в миокарде ассоциируется с неоднородностью желудочковой проводимости, желудочковыми аритмиями и предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Среди других потенциально неблагоприятных эффектов альдостерона следует отметить способность активировать симпатическую нервную систему, снижать барорефлекторную чувствительность и стимулировать апоптоз кардиомиоцитов.

Перспективным представляется применение в терапии пациентов с ХСН антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) – одного из основных классов лекарственных средств первого ряда – в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Ассоциации кардиологов Украины (2012).

Клиническая фармакология спиронолактона

Спиронолактон – неселективный конкурентный антагонист альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов (синоним: антагонисты альдостерона). Среди АМР спиронолактон является наиболее изученным в клинических исследованиях. Он конкурентно ингибирует чувствительные к альдостерону натриевые каналы в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона, тем самым вызывая экскрецию натрия и свободной воды и задержку калия, а также связывает рецепторы альдостерона в других тканях. Установлено, что ежедневная доза спиронолактона 25 мг эффективно блокирует рецепторы альдостерона, а в более высоких концентрациях спиронолактон может ингибировать биосинтез альдостерона.

Спиронолактон и сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка

В многочисленных крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях по изучению преимуществ АМР спиронолактона у больных с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) продемонстрировано достоверное снижение смертности и частоты развития сердечно-сосудистой патологии, а также преимущества в отношении влияния на систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) изучена терапевтическая эффективность дополнительного назначения АМР спиронолактона у больных с ХСН. В исследование включили 1663 пациента с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (ишемического и неишемического генеза) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$). В исследование не входили пациенты с содержанием калия в сыворотке крови $> 5,0$ ммоль/л и концентрацией креатинина в сыворотке крови $> 2,5$ мг/дл. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и регулярного приема спиронолактона в комбинации со стандартной терапией, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), петлевые диуретики и/или дигоксин. Начальная доза спиронолактона составляла 12,5 или 25 мг/сут и титровалась до 25 мг/сут с возможностью увеличения до 50 мг. Средняя дозировка спиронолактона составила 27 мг/сут. Планируемая продолжительность исследования – 3 года. Основным критерием эффективности (первичная конечная точка) служила смертность от любых причин. Кроме того, оценивали влияние препарата на смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту госпитализаций, динамику ФК. По решению Наблюдательного комитета исследование было завершено досрочно после того, как была установлена значительно более низкая смертность в группе больных, принимавших спиронолактон, по сравнению с контрольной группой.

В соответствии с результатами исследования RALES двухлетняя терапия спиронолактоном приводила к:

- достоверному снижению общей смертности на 30% (относительный риск 0,7; 95% доверительный интервал от 0,60 до 0,82; $p < 0,001$);
- уменьшению абсолютного риска смертности (после 2 лет лечения): у пациентов с тяжелой СН снижение абсолютного риска составило 11,4%, что означало необходимость пролечить 9 больных в течение 2 лет для предотвращения одной смерти;
- существенному уменьшению общего риска смерти: вследствие прогрессирующей СН – на 36% ($p < 0,001$), кардиальной смерти – на 31% ($p < 0,001$) и внезапной смерти – на 29% ($p = 0,02$);



А.Н. Беловол



І.І. Князькова

– уменьшению общего количества госпитализаций на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – на 35% ($p < 0,001$);

– улучшению ФК СН. В группе плацебо состояние улучшилось у 33%, не изменилось – у 18% и ухудшилось – у 48% больных, в основной группе – у 41, 21 и 38% пациентов соответственно (признаком улучшения или ухудшения было изменение состояния больных по крайней мере на один ФК). Различия между двумя группами оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Исследование RALES показало, что благоприятные эффекты антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН были дополнительными к уже достигнутым на фоне стандартного лечения, включавшего ИАПФ. Следует отметить, что лишь 11% участников получали β -адреноблокаторы, поскольку последние в период проведения исследования широко не применялись для лечения ХСН. Вместе с тем продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших и ИАПФ, и β -блокаторы. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ИАПФ.

Обращено внимание на то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного АД, поскольку не отмечено динамики АД; также отсутствовала связь с увеличением диуреза.

Уровень образования коллагена, являющегося основным фактором, определяющим жесткость миокарда, коррелирует со степенью диастолической дисфункции ЛЖ и может быть важным предиктором последующей СН. В исследовании RALES установлено, что у пациентов с ХСН наблюдалось усиленное коллагенообразование, о чем свидетельствовало увеличение уровней серологических маркеров синтеза коллагена: содержания аминотерминального пептида проколлагена III типа (ППИНР) и фрагментов проколлагена I типа (карбокситерминального пептида – РИСР и аминотерминального пептида – РИПР). Выявлено, что плазменные уровни РПИНР коррелировали с увеличением смертности и частоты повторной госпитализации. Так, у больных с исходно повышенными плазменными уровнями РПИНР в сравнении с пациентами с нормальным значением этого показателя ОР смерти и/или госпитализации в связи с декомпенсацией СН – 1,83 (95% ДИ от 1,34 до 4,18; $p = 0,003$), а ОР смерти и/или госпитализации в связи с декомпенсацией СН – 1,83 (95% ДИ от 1,18 до 2,83; $p = 0,007$). Через 6 мес терапии спиронолактоном наблюдалось значительное снижение плазменных уровней РПИНР. При этом у пациентов группы плацебо уровни РПИНР либо не отличались от исходных, либо увеличивались, что свидетельствовало о прогрессирующем миокардиальном фиброзе.

Повышение уровня калия в сыворотке крови как следствие антагонизма минералокортикоидных рецепторов также может лежать в основе механизма предупреждения фиброза миокарда с помощью антагонистов альдостерона, по крайней мере, в экспериментальных моделях.

Продолжение на стр. 46.

А.Н. Беловол, академик НАМН України, д.м.н., професор,
И.И. Князькова, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології Харківського національного медичного університета

Анtagонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон

Продолжение. Начало на стр. 45.

A. Struthers и соавт. сравнили результаты применения калий-сберегающего диуретика амилорида и использования спиронолактона у пациентов с СН с систолической дисфункцией ЛЖ. При относительно сходных уровнях калия спиронолактон, но не амилорид, улучшал функцию эндотелия и уменьшал содержание маркеров синтеза коллагена в крови. Эти данные подтверждают, что благоприятное влияние AMP связано не только с увеличением уровня калия в сыворотке крови. Установлено, что антагонисты альдостерона эффективны в предупреждении прогрессирования гипертрофии ЛЖ.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Aldo-DHF (The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) изучено влияние AMP спиронолактона на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с диастолической СН. В исследование включили 422 больных с ХСН II или III ФК по NYHA, сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции ЛЖ, рандомизированных в группы для дополнительного приема к стандартной терапии спиронолактона по 25 мг/сут или плацебо. Конечными точками служили изменение соотношения E/e' (отношение максимальной скорости раннего трансмитрального диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического подъема основания ЛЖ по данным цветового допплеровского исследования тканей), применяющееся в качестве неинвазивного показателя конечного диастолического давления в ЛЖ и максимальной переносимости физической нагрузки (максимальное VO_2 по данным спирографии). Длительность наблюдения составила 12 мес. По истечении этого периода в группе спиронолактона отмечено улучшение диастолической функции (соотношение E/e' снижалось с 12,7 до 12,1 ($p<0,001$) и увеличивалось с 12,8 до 13,6 в группе плацебо) на фоне отсутствия изменения максимальной переносимости физической нагрузки ($p=0,81$). Кроме того, применение спиронолактона по сравнению с плацебо ассоциировалось со статистически значимым снижением индекса массы миокарда ЛЖ ($p=0,009$) и уменьшением концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p=0,03$), что свидетельствовало о положительном влиянии препарата на ремоделирование ЛЖ. Прием спиронолактона был безопасен и не сопровождался развитием тяжелых побочных эффектов.

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) изучено влияние дополнительного назначения спиронолактона по сравнению с плацебо на частоту развития осложнений и смертность у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Критериями включения в исследование служили наличие субъективных симптомов и объективных признаков СН в сочетании с указаниями в анамнезе на госпитализацию и/или повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови, а также ФВ ЛЖ $>45\%$ в отсутствие повышенного уровня систолического АД и при концентрации калия в крови $<5,0$ ммоль/л. В исследование включили 3445 больных (средний возраст $68,6 \pm 9,6$ года; 52% женщин; средний индекс массы тела $32 \text{ кг}/\text{м}^2$), из которых 1722 были рандомизированы для приема спиронолактона и 1723 – плацебо. Начальная доза спиронолактона составляла 15 мг/сут с возможностью увеличения до 30–45 мг/сут в зависимости от переносимости, показателей безопасности и выраженности клинических проявлений. Через 1 нед после каждого изменения дозы спиронолактона у пациентов осуществляли забор крови для оценки показателей безопасности. Длительность наблюдения составила 3,3 года.

Первичными конечными точками служили комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития остановки кровообращения с успешной реанимацией и частота госпитализаций по поводу утяжеления СН. Основные дополнительные показатели включали общую смертность, частоту госпитализаций вследствие любых причин, изменение показателей качества жизни, частоту развития сахарного диабета, частоту впервые возникшей фибрилляции предсердий, а также частоту развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта, ухудшение функции почек и гиперкалиемию.

Средняя доза спиронолактона через 8 мес после рандомизации составила 28 мг. Наступление первичной конечной точки отмечено у 18,6% пациентов в группе спиронолактона против 20,4% в группе плацебо (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,77 до 1,04; $p=0,14$). При этом частота развития комбинированного показателя первичной конечной точки достигла 6,6 и 5,9 случаев на 100 человеко-лет соответственно. Однако на фоне терапии спиронолактоном наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты госпитализаций вследствие утяжеления СН по сравнению с группой плацебо. Так, в связи с декомпенсацией СН были госпитализированы 12% пациентов группы спиронолактона и 14,2% больных, получавших плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,69 до 0,99; $p=0,042$). Достоверных различий между группами по таким показателям, как частота госпитализаций, обусловленных любой причиной (ОР 0,94; 95% ДИ от 0,85 до 1,04), а также общая смертность (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,77 до 1,08), не выявлено. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений в целом. В то же время в группе спиронолактона наблюдалась более высокая частота возникновения гиперкалиемии – у 18,7% пациентов по сравнению с 9,1% больных группы плацебо ($p<0,001$), что подтверждает важность мониторирования содержания калия в крови при лечении спиронолактоном. Кроме того, на фоне применения спиронолактона отмечалось статистически значимое увеличение (примерно на 50%) риска повышения концентрации креатинина в крови по сравнению с группой плацебо, при этом было зарегистрировано увеличение более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы ($p<0,001$). Однако не отмечено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов с уровнем креатинина в крови, в 3 и более раза превышающим верхнюю границу нормы, а также по числу больных, которым требовалось проведение гемодиализа.

В ходе выполнения анализа в 22 подгруппах пациентов с определенными характеристиками только для одной из групп было установлено статистически значимое изменение исходного уровня мозгового натрийуретического пептида в крови.

Таким образом, у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ прием спиронолактона по сравнению с плацебо не приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или остановки кровообращения с успешной реанимацией, а также частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. При post hoc анализе отмечено, что частота развития неблагоприятных клинических исходов существенно варьировала в зависимости от региона проживания. Так, первичная конечная точка в США, Аргентине, Бразилии и Канаде развились у 31,8% пациентов (ОР 0,82%; 95% ДИ от 0,69 до 0,98), в то время как в России и Грузии – лишь у 8,4% больных (ОР 1,1; 95% ДИ от 0,79 до 1,51). Таким образом, post hoc анализ продемонстрировал возможные клинические преимущества спиронолактона у пациентов-американцев с СН и сохраненной ФВ ЛЖ, что может быть предметом дальнейшего исследования.

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Результаты проведенных исследований позволили AMP значительно укрепить свою позицию. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН отмечено, что AMP рекомендованы всем пациентам с устойчивыми симптомами (II–IV ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение ИАПФ (или антагонистами рецепторов ангиотензина II при непереносимости ИАПФ) и β -адреноблокаторами для снижения риска госпитализаций по поводу СН и риска ранней смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

Перед назначением AMP следует осуществить тщательную оценку рисков, связанных с их применением. Антагонисты альдостерона назначают лицам, у которых сохранена функция почек (содержание креатинина в сыворотке крови $\leq 1,8$ мг/дл) и концентрация калия в сыворотке крови $<5,0$ ммоль/л.

При ХСН выделяют два этапа применения AMP. Первый этап – при декомпенсации, когда данные препараты

используют в комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза, удаления задержки жидкости и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам. При лечении больных с тяжелой перегрузкой объемом для увеличения эффекта петлевых диуретиков применяются высокие дозы спиронолактона – 100–300 мг/сут, назначаемые однократно утром или в два приема утром и в обеденное время на период 1–3 недели до достижения компенсации. Применение спиронолактона в таких дозах требует более частого контроля содержания калия в сыворотке крови.

Второй этап начинается после достижения компенсации у пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, когда AMP, в частности спиронолактон, используются в малых дозах (25–50 мг/сут) в дополнение к ИАПФ и β -адреноблокаторам в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, улучшать течение заболевания и прогноз у больных с ХСН. В исследовании RALES максимальная доза спиронолактона составила 50 мг. Поскольку не доказано, что более высокие дозы являются более эффективными, их применения следует избегать.

Таблица. Доза спиронолактона, обычно используемая при лечении СН (со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, острой и хронической)

Препарат	Начальная доза, мг		Обычная (ежедневная) доза, мг	
	+ ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА	+ ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА
Спиронолактон	12,5–25	50	50	100–200

Примечание: БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II.

Также обязательным является последующий тщательный контроль клинико-биохимических показателей пациентов для предупреждения развития побочных эффектов. Необходимо помнить о том, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к третьему дню лечения, и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его действие прекращается (снижается) через трое суток. Функцию почек и уровень калия следует измерять в течение 1 недели (по крайней мере, через 3 дня) после начала лечения и еще раньше – у пациентов высокого риска с исходной почечной дисфункцией, с уровнем калия на верхней границе нормы и сахарным диабетом. Последующий контроль должен определяться стабильностью функции почек и водным статусом, но его необходимо осуществлять, по крайней мере, через 1, 2 и 4 недели после начала терапии и ежемесячно в течение первых 3 мес, а в дальнейшем – каждые 6 мес.

Гиперкалиемия и почечная дисфункция – самые распространенные побочные эффекты длительного лечения AMP, однако при соблюдении несложных требований относительно безопасности тяжелых клинических осложнений можно избежать.

Снижение дозировки необходимо в случаях, если содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль/л, но $<5,5$ ммоль/л – дозу спиронолактона уменьшают вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Если уровень калия в сыворотке крови составляет $>5,5$ ммоль/л, препарат отменяют. Если после 1 мес терапии симптомы сохраняются и имеет место нормокалиемия, дозу спиронолактона повышают до 50 мг/сут.

При ухудшении функции почек (повышение уровня креатинина в крови $>1,2$ – $1,8$ мг/дл) дозу спиронолактона следует уменьшить вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Дальнейшее повышение уровня креатинина требует отмены AMP, осуществления постоянного контроля концентрации электролитов в крови и лечения данного состояния.

Заключение

Ключевая роль альдостерона в патогенезе СН в настоящее время является общепризнанной. Продемонстрировано, что AMP спиронолактон является высокоэффективным лекарственным средством в лечении пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией ЛЖ. Применение спиронолактона, назначаемого дополнительно к стандартной терапии, улучшает клиническое состояние у этой категории больных, уменьшает частоту госпитализаций и смертность. Кроме того, спиронолактон оказывает благоприятное влияние на ремоделирование сердца и уменьшает фиброзирование миокарда. Потенциально эти эффекты способны расширить показания к назначению AMP более широкой популяции кардиологических пациентов, в частности при бессимптомной СН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, однако необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. Мониторинг клинических и биохимических параметров больного, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и уменьшению количества побочных эффектов антагонистов альдостерона.



О.О. Кавацюк, к.м.н., Білоцерківська міська лікарня № 1; **Н.Ю. Осовська**, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Аневризма висхідного відділу аорти: вікові особливості, критерії прогресування та стратифікація факторів ризику ускладнень

За останні роки як в Україні, так і за кордоном спостерігається тенденція до зростання частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смертності від них. Однією з найнебезпечніших патологій є аневризма аорти (АА). У 70-90% випадків вона характеризується поступовим збільшенням розмірів і такими ускладненнями, як розшарування, розрив, розвиток недостатності аортального клапана із суттєвими змінами внутрішньосерцевої гемодинаміки, порушеннями ритму та виникненням серцевої недостатності. Аневризма аорти – патологічний стан, який проявляється розширенням сегмента аорти, що перевищує нормальній діаметр на 50% і схильне до поширення та розриву. За даними різних авторів, частота виникнення АА становить від 0,16 до 1,06%; серед чоловіків частка хворих досягає 1,4-4,3%, серед жінок – 0,5-2,1%.

Згідно з рекомендаціями ACCF/AHA анатомічно в грудній частині аорти виділяють 4 відділи: корінь, висхідний відділ, дуга та низхідний відділ. За локалізацією розрізняють аневризму грудної аорти (висхідного відділу, дуги, низхідного відділу), черевної аорти, торакоабдомінальну аневризму; за формою – мішкоподібну і веретеноподібну. До її ускладнень належать розшарування, розрив, внутрішня кровотеча, гіповолемічний шок, тромбоз і тромбоемболії.

У цій статті акцент зроблено на аневризмі висхідного відділу аорти (АВВА), з огляду на те, що діагностика патології цієї локалізації є простішою – трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), а перебіг істотно залежить від віку пацієнтів.

Аневризми висхідного відділу аорти найчастіше мають веретеноподібну форму, при цьому на всьому протязі візуалізується дифузне розширення. У низці випадків веретеноподібна АВВА поєднується з недостатністю аортального клапана (АК). Це відбувається тоді, коли одночасно з утворенням АА розширяється фіброзне кільце АК, а його нормальної величини стулки не здатні повністю замикати розширеній аортальний отвір. АВВА в поєднанні з вадою АК – одна з найтяжчих патологій серцево-судинної (СС) системи.

Розшаровуюча аневризма аорти (РАА) – окрема нозологічна одиниця, патологічною основою якої є утворення надриву інтими та частини середньої оболонки, через який кров із просвіту аорти нагнітається в товщу артеріальної стінки, при цьому формується інтраумуральна гематома, яка розділяє стінку на внутрішній і зовнішній шари. РАА безпосередньо висхідної частини зустрічається досить рідко. Найчастіше вона виникає у хворих віком від 20 до 40 років.

Ризик розриву АА зростає із збільшенням її діаметра до 6 см і більше. В одному з великих досліджень розриви в таких випадках спостерігалися у 51% пацієнтів, у всіх була артеріальна гіпертензія (АГ). За даними J.A. Elefteriades, коли аневризма грудного відділу аорти досягає 6 см у діаметрі, її міцність зменшується в 10 разів, і у 34% хворих виявляють розшарування або розриви аорти, які найчастіше провокують фізичні навантаження.

За етіологією розрізняють вродженій набуті АА. Вроджена АА найчастіше зустрічається в ділянці перешейку аорти і зазвичай поєднується з коарктациєю аорти. До вроджених відносять також АВВА, які є проявом диференційованої (синдром Марфана) та недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ДСТ), кістозного міланекрозу.

Набуті АВВА поділяють на запальні, незапальні і травматичні. До перших належать аневризми при сифілісі, неспецифічному аортоартерії, інфекційному ендокардіті, мікотичні аневризми. Незапальні аневризми можуть бути зумовлені атеросклерозом.

Найчастіше причиною виникнення АВВА в осіб молодого віку є синдром Марфана. При цьому спостерігається дегенерація середньої оболонки аорти, так званий кістозний некроз. За отриманими даними, у пацієнтів віком 16-29 років АВВА, асоційована з ознаками диференційованої ДСТ, діагностується у 92% випадків. Розширення висхідного відділу аорти у молодих хворих поєднується з малими структурними аномаліями серця – міксоматозним пролапсом мітрального клапана (ПМК), аномальними хордами лівого шлуночка (АХЛШ), їх поєднанням, двостулковим аортальним клапаном (ДАК), синдромом Марфана та марфаноподібним синдромом. У пацієнтів віком 30-44 роки з АВВА ознаки ДСТ реєструють у 40% випадків, у хворих віком 45-59 років – тільки в 16%.

При виникненні аневризми у пацієнтів похилого віку майже в 50% усіх випадків провідна роль належить АГ. До факторів ризику виникнення АА відносять також гіперліпідемію, цукровий діабет і куріння (останній фактор підвищує частоту виникнення АА на 15-20%).

За даними літератури, частка АГ як причини АВВА відрізняється в різних вікових категоріях. Якщо в осіб молодого віку гіпертонічну хворобу (ГХ) було діагностовано тільки у 7,7% випадків, то у хворих зрілого віку (30-44 роки) частка ГХ підвищувалась до 60,5%. У пацієнтів віком 45-59 років ГХ було діагностовано у 75% випадків, тоді як у 15% пацієнтів було виявлено також ішемічну хворобу серця (ІХС). У хворих похилого віку (60-76 років) АВВА переважно асоціювалася з ГХ (81%), ІХС (43%) або їх поєднанням (24%); випадків ДСТ у хворих цієї групи не реєстрували. Тобто з віком АВВА асоціюється переважно з тяжкими органічними ураженнями серця.

Якщо АВВА спостерігається при різних формах ДСТ, то розшарування найчастіше виникає на тлі синдрому Марфана або при марfanоподібному синдромі (відсутність повного набору фенотипічних ознак, що характеризують синдром Марфана). РАА при синдромі Марфана зустрічається у 65-100% випадків, частіше на рівні кореня або висхідної частини аорти. Ураження безпосередньо аорти при синдромі Марфана визначає прогноз і тяжкість захворювання в основній частині пацієнтів. Серед дорослих хворих прогноз для життя несприятливий. Летальність при істинному синдромі Марфана висока: половина пацієнтів серед чоловіків віком до 40 років, а серед жінок – до 50 років помирають. Відзначають критичні періоди життя, коли існує високий ризик розриву аневризми, – це вік 15-18 і 40-45 років. Особливо високий ризик РАА спостерігається у жінок із синдромом Марфана під час вагітності. Іноді діагноз встановлюється вже після діагностики РАА в післяпологовому періоді.

Серед причин РАА у хворих працездатного віку (30-50 років) виділяють синдром Гзеля-Ердгейма – розшарування аорти внаслідок її медіанекрозу без ознак атеросклеротичного ураження стінки судини. За даними А.Р. Вергун, за останні роки цей синдром став «лідером» серед нозологічних форм розшарування аорти в осіб молодого віку, значно випередивши за кількістю випадків неспецифічний аортоартеріт і синдром Марфана. При синдромі Гзеля-Ердгейма переважно уражається висхідний відділ аорти. Етіологія цього захворювання до сьогодні залишається остаточно не з'ясованою. Патогенетично в середній оболонці визначаються численні відкладення кальційпозитивних речовин, множинні кистоподібні порожнини, великі вогнища медіанекрозу, смугоподібні без'ядерні ділянки і виражені зміни еластичного каркасу: зони дисхромії еластичних волокон, лізису, набухання, розволокнення, фрагментація окремих еластичних мембрани, в адвенції – лімфогістоцитарна інфільтрація. Завершується захворювання розшаруванням аорти.

В 1% випадків у пацієнтів з АВВА виявляють ДАК. Доведено, що у хворих з ДАК спостерігається у 9 разів вищий ризик виникнення аневризми, ніж у пацієнтів з нормальним АК. Припускають, що зниження міцності стінки аорти в осіб з ДАК асоціюється з нестачею фібриліну-1 в ембріональному періоді. Порівняно з групою осіб із триступковим АК в стінці аорти у хворих з ДАК виявляють значну інфільтрацію лімфоцитами та більш виражений апоптоз гладком'язових клітин; це дозволяє припустити, що стінки аневризм на тлі ДАК можуть бути слабшими, ніж при типових аневризмах. ДАК – найчастіша вроджена вада серця у дорослих. На основі даних проведених аутопсій та хірургічних операцій можна зробити висновок, що наявність ДАК значно збільшує ризик захворюваності та смертності внаслідок розвитку клапанної дисфункциї та розшарування аорти. Канадські вчені здійснили тривале спостереження за великою когортю пацієнтів з ДАК для визначення частоти несприятливих СС-наслідків і виявлення їх незалежних предикторів. Спостереження проводили за 642 хворими з 1994 по 2001 р. Середній вік пацієнтів становив 35 ± 16 років, з них 68% – чоловіки. Усі учасники на момент реєстрації для спостереження



О.О. Кавацюк



Н.Ю. Осовська

перебували на амбулаторному обліку й не мали клінічної симптоматики. 200 хворих (31%) мали один і більше факторів коронарного ризику (АГ, дисліпідемія, діабет, куріння, обтяжений сімейний анамнез), 159 – раніше встановлений діагноз коарктації аорти, 150 із цих хворих були прооперовані (за допомогою методу черезшкірного або традиційного хірургічного втручання). Період спостереження тривав 9 ± 5 років. Протягом цього часу померли 28 пацієнтів, із них 17 – від серцевих причин. 142 хворим було виконано хірургічні втручання на клапані або висхідній аорти, в 11 виявлено РАА, 16 – госпіталізовані з приводу застійної серцевої недостатності, зафіксовано 13 випадків ендокардиту з ураженням АК і в 30 пацієнтів встановлено тяжкі порушення серцевого ритму. Під час динамічного ЕхоКГ-обстеження у 280 хворих візуалізовано розширення синусів Вальсальви та/або безпосередньо висхідного відділу аорти. Незважаючи на те що за 9 років спостереження виживаність пацієнтів була не нижчою, ніж у загальній популяції, автори дійшли висновку, що у хворих з ДАК ймовірність оперативного втручання на клапані та/або аорти постійно зростає і тому вони мають спостерігатися як пацієнти з високим ризиком ускладнень. Спадковий характер цієї патології розглянули у своїй роботі І.Н. Кравченко і співавт. М. Сессоні і співавт. висунули гіпотезу про загальну основу виникнення ДАК, розширення (дилатація, аневризми та розшарування) висхідного відділу аорти, кореня або синусів Вальсальви, а також синдрому недиференційованої ДСТ.

Хвороба Бехчета, як інші форми васкулітів, частіше зумовлює розвиток обмеженої аневризми й перфорації, аніж розшарування аневризми. Проявом синдрому Кавасакі також є виникнення обмежених аневризм, тоді як при сифілісі можуть спостерігатися поширене потовщення стінки (аортит) та ознаки АВВА. Поширеність синдрому Кавасакі становить 135 випадків на 100 тис. дітей і 8 ± 17 – на 100 тис. дітей, молодших 5 років. При цьому синдромі найчастіше виникає аневризма коронарної артерії, але зачучається й інші судини. При гіантоклітинному артерії можуть розвиватися аневризми грудної та черевної аорти. Застосування кокайну й амфетамінів також може призвести до стоншення стінки аорти та виникнення аневризм.

Неспецифічний аортоартеріт – хвороба молодих людей, частіше чоловіків, із характерним ураженням інтими грудної, рідше – черевної аорти. Утворюються білуваті циркулярні бляшки навколо гирла великих артерій, що відгалужуються від аорти. Ці бляшки звужують їх просвіт. Також на вільних ділянках інтими формуються виступаючі валикоподібні бляшки, які розташовуються вздовж судин і відрізняються від атеросклеротичних бляшок колборм і консистенцією: білі, еластичні, без осередків звапнення. Виділяють кілька варіантів локалізації неспецифічного аортоартеріту. Ураження дуги та її гілок деякі автори пропонують розглядати як окрему нозологічну форму з чітко специфічною симптоматикою – аортит дуги аорти (синдром Такаясу).

При стенозі аорти можливим є розвиток постстенотичних аневризм, які мають здатність збільшуватися навіть після

Продовження на стор. 48.

О.О. Кавацюк, к.м.н., Білоцерківська міська лікарня № 1;
Н.Ю. Осовська, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Аневризма висхідного відділу аорти: вікові особливості, критерії прогресування та стратифікація факторів ризику ускладнень

Продовження. Початок на стор. 47.

імплантациї штучного АК. Після такої операції 2-4% хворих виконують повторне хірургічне втручання на корені аорти.

Ще одна важлива причина виникнення аневризм – травми, особливо автомобільні, які отримані після гальмування на високій швидкості руху; в 95% випадків ушкоджується перешийок аорти.

Ризик розриву АА зростає із збільшенням її діаметра. У стінці накопичуються запальні клітини і підвищується рівень цитокінів, які спричиняють збільшення вираблення матриксних металопротеїназ макрофагами і гладком'язовими клітинами. Існує залежність між ступенем інфільтрації стінки клітинами й активацією матриксних металопротеїназ.

Уявлення про патогенетичні механізми утворення АА є суперечливими. Медія аорти складається з гладком'язових клітин і білків позаклітинного матриксу, насамперед еластину й колагену. Правильне співвідношення гладком'язових клітин і білків позаклітинного матриксу має велике значення для підтримки функціональних властивостей аорти, особливо її механічної розтяжності потоком крові. Порушення метаболізму, що призводять до надмірного руйнування позаклітинного матриксу, можуть викликати прогресуюче зниження міцності стінки аорти з подальшим виникненням випинання або розриву.

Інший механізм пов'язаний з матриксними металопротеїназами (це сімейство складається з більш ніж 20 цинк-залежних протеолітичних ферментів), які впливають на метаболізм позаклітинного матриксу і ремоделювання стінки аорти, а це може мати значення при утворенні істинних та розшаровуючих аневризм. У пацієнтів з АВВА виявляють підвищено експресію матриксної металопротеїнази. Отже, зрозуміло, чому її ген (ММП-9) на сьогодні активно досліджують, а поліморфізм гена (алель 8202A/G) пов'язують з АВВА, хоч функціональне значення цього алеля в експресії матриксної металопротеїнази-9 ще потребує вивчення.

Значною мірою виникнення АВВА асоціється з генетичними порушеннями. Є три основні спадкові хвороби, які спричиняють захворювання аорти: синдром Марфана, синдром Елерса-Данло-Русакова та інші сімейні форми захворювань сполучної тканини. Найчастіше це «перехідні» форми не повністю клінічно сформованих синдромів ДСТ. Групою японських учених було з'ясовано, що формування аневризми грудної аорти кодується близько 200 генами, які відповідають за запалення, розпад специфічних білків та апоптоз клітин стінки аорти. Ще глибше вивчили це питання науковці Єльського центру захворювань грудної аорти, які дійшли такого висновку: аневризма грудної аорти є генетично зумовленим захворюванням з переважно аутосомно-домінантним типом успадкування, в патогенезі якого основну роль відіграє активація матриксної металопротеїнази. Залишається нез'ясованим питання, чому саме грудна аорта є генетично «чутливою». Це дослідження підтверджує гіпотезу про переважне ураження грудної аорти (кореня та висхідної частини) у молодих хворих, які найчастіше мають ознаки спадкової ДСТ або вроджених вад аорти.

Згідно з отриманими даними у пацієнтів молодого і зрілого віку аневризма локалізується переважно в ділянці кореня. Для підтвердження цього нами було використано співвідношення розмірів кореня аорти (КА) та висхідного відділу аорти (ВА) до розміру лівого передсердя (ЛП). У молодих хворих достовірно переважав коефіцієнт КА/ЛП над ВА/ЛП, що асоціювалося з високим ступенем зв'язку ($Rsp > 0,50$) між віком пацієнта та дефіцитом маси тіла, ступенем ПМК, симптомами великого пальця і зап'ястка, аномалією верхніх кінцівок, підвищеною розтяжністю шкіри, гіpermобільністю суглобів, що свідчить про високу ймовірність ДСТ в етіології АВВА у хворих молодого та середнього віку.

Визначення етіології АА часто викликає значні труднощі не лише у клініцистів, а й у морфологів. В.П. Захарова і співавт. дослідили особливості морфогенезу АВВА різної етіології. Співставивши та проаналізувавши морфологічні, клінічні й анамнестичні дані 195 випадків АВВА, дослідники визначили два основні фактори, які зумовлюють розвиток АВВА: надмірне навантаження на стінку аневризми та ослаблення її механічної міцності. За секундними даними цього дослідження, АВВА є причиною смерті у 2-2,7% усіх аутопсій.

Під час патологоанатомічного дослідження у пацієнтів з АВВА виявляють типове кістозне переродження медії аорти, мукоїдну речовину і руйнування еластичних волокон. При синдромі Марфана й ануло-аортальній ектазії також найчастіше спостерігають руйнування еластичних волокон, відкладання мукополісахаридоподібної речовини і кістозні порушення. Однак кістозне переродження

медії – загальна ознака розширення аорти при низці станин, у тому числі ДАК. У 75% хворих з ДАК, яким виконали протезування АК, при дослідженні матеріалу біопсії було виявлено кістозний некроз медії висхідної частини аорти порівняно з 14% пацієнтів із тристуловими АК, яких оперували.

В осі старшого віку, у яких більшість АА мають атеросклеротичний генез, макроскопічно внутрішня поверхня аневризми представлена атероматозними бляшками, по-декуди з виразками і кальцинатами. Всередині порожнини аневризми пристінково розташовуються ущільнені маси фібрину, вони становлять «тромботичну чашку». Спостерігається некроз еластичних і колагенових мембрани, різке стонення медії та адвенції, потовщення інтими за рахунок атероматозних мас і бляшок – еластичний каркас стінки виявляється практично зруйнованим. Накопичуючись і спресовуючись під тиском крові, тромботичні маси можуть майже повністю заповнити аневризматичний мішок, залишивши тільки вузький просвіт для потоку крові. Через погіршення трофікі замість організації «тромботичної чашки» виникає її некроз у ділянці прилягання до стінок аневризми, ушкоджується і сама стінка.

Згідно з отриманими нами даними на основі зв'язків між віком, причинними факторами та локалізацією АВВА запропоновано коефіцієнт КА/ВА (відношення розміру кореня аорти до розміру висхідної аорти), за яким можна визначити домінуючий характер етіології аневризми. При КА/ВА $> 1,11$ ймовірність диспластичного генезу аневризми становить 84%; при КА/ВА $< 0,88$ ймовірність недиспластичного походження АВВА – 90%.

За даними різних авторів, 5-річне виживання при АВВА становить від 25 до 50%. Найнебезпечнішими ускладненнями АА є її розшарування і розрив. Приблизно у 70% хворих розрив є клінічним дебютом аневризми та локалізується переважно у висхідній частині аорти, у 10% – в дузі, у 20% – в низхідній частині грудної аорти. Рідко спостерігається надрив інтими черевної аорти, поширеність цього ускладнення становить 5-20 випадків на 1 млн населення на рік. У США щорічно діагностують 2 тис. випадків АА. При розгині пацієнтів, які раптово померли від нетравматичних причин, АА виявляють в 1,5% випадків.

Згідно з іншими даними РАА діагностують в одного на 10 тис. госпіталізованих хворих (проте значна частина пацієнтів помирає ще на догоспітальному етапі), в одному випадку на 400 аутопсій, в одного зі 100 хворих, які помирають раптово, у 3-4% раптових смертей від усіх ССЗ. РАА – найчастіша патологія серед гострих захворювань аорти. Летальність від розривів аорти становить 40-90%, а кількість розшарувань постійно зростає. Без лікування рання смертність при розшаруванні становить 1% на годину в перший день, 75% – протягом двох тижнів і понад 90% – упродовж першого року. Проте виживаність пацієнтів на сьогодні може значно підвищитися завдяки своєчасній діагностиці і ранньому лікуванню цього загрозливого стану. Ятрогенна АА є рідкісним ускладненням. Так, під час ретроспективного аналізу було встановлено, що після операції на серці аневризма розвивається лише в 0,12-0,16% випадків.

Як і гострий інфаркт міокарда, раптова серцева смерть і зупинка серця, аневризма підпорядковується циркадним і сезонним ритмам. Вона найчастіше розвивається зранку і в зимові місяці року. Ці зміни зазвичай корелюють з фізіологічними коливаннями рівня артеріального тиску.

АГ, стонення стінки судини і розширення аорти – найважливіші фактори, що підвищують напруження стінки, які призводять до розриву або розшарування аорти. Діаметр аорти – показник ризику, але він не завжди збільшений. При захворюваннях сполучної тканини розширення аорти, яке перевищує норму, виникає в 40% випадків, при інших формах такий ступінь розширення виявлено лише в 10% випадків.

РАА у людей старших вікових груп зазвичай виникає на тлі атеросклерозу. АГ спостерігається приблизно у 84% хворих з РАА. Пік частоти РАА припадає на 6-7-ме десятиліття життя, чоловіки страждають у 2-3 рази частіше, ніж жінки. Провокуючими чинниками є гіпертонічний криз, інтенсивні фізичні навантаження, травми грудної клітки, ятрогенні фактори. Розшарування АВВА діагностують у 70-80% морфологічно підтверджених випадків під час операції або аутопсії.

Згідно з отриманими нами даними найбільш асоційовані зі ступенем розширення аорти такі фактори: у молодих пацієнтів – ПМК ≥ 2 ступеня, наявність додаткової хорди ЛШ, дефіцит маси тіла $\geq 20\%$, гіpermобільність суглобів та деформація грудної клітки ≥ 2 ступеня. У хворих зрілого віку – гіpermобільність суглобів, підвищена розтяжність шкіри, наявність міопії, маса міокарда ЛШ (ММЛШ) < 235 г. В осі середнього віку найбільший вплив на ступінь АВВА мали показники структурного стану міокарда: товщина міжшлунчикової перегородки ≥ 10 мм, відносна

товщина стінок ЛШ $\geq 0,41$. У похилому віці характерним є зв'язок ступеня АВВА із фракцією викиду (ФВ) $< 46\%$ та ММЛШ > 270 г. Чинниками, асоційованими з негативною динамікою ЕхоКГ-показників та прогресуванням ступеня розширення аорти, виявилися вік > 58 років, маса тіла > 86 кг, функціональний клас серцевої недостатності > 1 .

Отже, АВВА має чітку тенденцію до розвитку ускладнень – розривів та розшарувань з високою летальністю. Її перебіг пов'язаний як із структурою самої аневризми, так і з «причинними» захворюваннями, які відрізняються залежно від віку. Крім того, аневризми саме цієї локалізації мають найбільш доведений зв'язок із генетичними чинниками та ДСТ.

Діагностика АА, незважаючи на швидкий розвиток нових візуалізаційних методів і методик, є досить складною. За даними більшості дослідників, правильний діагноз встановлюється лише в 50% випадків, а своєчасний – лише в третині випадків.

Клінічна картина і діагностика аневризми залежать від її локалізації, розмірів, форми та напрямів збільшення. При невеликих аневризмах клінічних проявів може не бути, для аневризм середніх та великих розмірів характерним є біль, зумовлений тиском на навколошні тканини і розтягуванням нервових сплетень аорти. При АВВА у пацієнтів може спостерігатися біль за грудиною. Якщо аневризма стискає верхню порожнину вену, то виникає головний біль, набряк обличчя, ядуха. Нерідко хворі скаржаться на задишку і кашель, які спричинені тиском аневризматичного мішка на трахею і бронхи. Іноді виникає утруднення дихання, що посилюється в горизонтальному положенні. Проте в низці випадків навіть значні за величиною АВВА можуть мати безсимптомний перебіг і виявляються випадково під час рентгенологічного дослідження або аутопсії. Аневризма великих розмірів може стискати прилеглі легеневі артерії, праве передсердя, верхню порожнину вену з розвитком застінних явищ вище місяця стиснення.

Частим симптомом АА є систолічний шум, який при аневризмах висхідної аорти і дуги аорти вислуховується в другому міжребер'ї праворуч від грудини. Нерідко спостерігається недостатність АК з діастолічним шумом на аорти, вираженою пульсацією сонніх артерій, збільшенням пульсового тиску, капілярним пульсом. Зрідка аневризма висхідної аорти стискає верхню порожнину вену і лімфатичні судини грудної порожнини.

Аортальна недостатність, яка виникла гостро, діагностується у 50% пацієнтів з проксимальним розшаруванням і може бути спричинена розширенням кільця аорти або істинним розривом стулок аортального клапана. Тампонада серця і поява плеврального випоту – ознаки можливого розриву аневризми. Виникнення плеврального випоту, найчастіше зліва, може бути наслідком як розриву в порожнину плеври, так і пропотівання рідини з аорти в результаті запальної реакції на розшарування.

Додатковими ознаками є синдром Горнера, спричинений стисненням шийного симпатичного ганглія, та інфаркт міокарда при поширенні розшарування на коронарні артерії. Найчастіше уражається права коронарна артерія, інфаркт міокарда виникає в 1-2% осіб з АА. При дистальному розшаруванні може розвинутися тяжка гіпертензія (до 160 мм рт. ст.). Гіпотензія – серйозний симптом, який спостерігається приблизно в 1/5 хворих з розшаруванням висхідної частини грудної аорти і свідчить про зовнішній розрив або тампонаду перикарда.

У 90% випадків аномалія аорти візуалізується на оглядові рентгенограмі грудної клітини. Найтиповішою ознакою є розширення аорти і тіні середостіння, а найсп

ЧСЕхоКГ становили відповідно 94 і 98%, що не поступається аналогічним показникам КТ (83 і 100%) та аортографії (88 і 94%). Крім того, метод ЧСЕхоКГ є відносно недорогим, практично не інвазивним, не супроводжується опромінюванням пацієнта і не вимагає введення контрасту. ЧСЕхоКГ можна проводити безпосередньо біля ліжка хворого, у разі необхідності навіть інтраопераційно, або здійснювати з її допомогою моніторинг хірургічних втручань, причому протягом тривалого періоду.

Золотим стандартом серед діагностичних методів є донедавна вважався метод ангіографії за Сельдінгером, яку доцільно виконувати у двох проекціях із введенням контрастної речовини у висхідну частину аорти. Але це дорогий та інвазивний метод, застосування якого асоціюється з ризиком розвитку небезпечних ускладнень. Саме тому кліністи не завжди використовують його у разі підозри на РАА, особливо за відсутності клінічних проявів або при атипіві симптоматики.

Складною є діагностика розшарування аорти. Найхарактернішим проявом РАА є раптовий початок захворювання. Деякі характеристики болю можуть допомогти відрізнити аневризму від інших захворювань, насамперед від інфаркту міокарда. Сильний біль, який виник раптово, зазвичай свідчить про розшарування аневризми; він спостерігається у 90% пацієнтів. Біль розпираючого характеру, що локалізується в передніх відділах грудної клітки і поширяється на спину, безперервний, іноді мігрує за ходом розшарування. Навпаки, біль при інфаркті міокарда поступово нарощає і часто описується як відчуття стиснення або розпирання.

При ятрогенному розшаруванні клінічна картина може не відповідати вищезгаданій. Різкий біль менш імовірний, він не мігрує. Безболове розшарування дуже часто буває ятрогенным і супроводжується ішемією та гіпотонією.

При фізикальному дослідженні хворий з РАА може виглядати, як шоковий. Однак у понад половини пацієнтів з дистальним розшаруванням артеріальний тиск підвищений. Гіпотензія свідчить про тампонаду перикарда (роздріб у порожнину перикарда), розрив у плевральну або черевну порожнину, оклюзію плечових артерій, що призводить до неістинної гіпотензії. Відсутність периферичного пульсу є важливим симптомом при діагностиці АА. Він спостерігається приблизно в половині випадків проксимального розшарування і вказує на ураження брахіоцефальних судин. При дистальному розшаруванні тільки в одного з 6 хворих визначається ослаблення периферичного пульсу.

Лабораторні дані зазвичай не інформативні. Внаслідок крововтрати в несправжній просвіт аорти або в розриву пацієнта розвивається анемія, а в результаті гемолізу зростає рівень лактатдегідрогенази та білірубіну. Можливий помірний лейкоцитоз – до $10-14 \times 10^9/\text{л}$.

ЕКГ може бути інформативною з огляду на відсутність ішемічних змін у хворого із сильним болем у грудях. Це має наштовхнути на думку про РАА. Однак, як зазначалося вище, при ятрогенних розшаруваннях ішемія може бути яскраво вираженою. Отже, наявність ішемічних змін не виключає діагнозу АА.

Ехокардіографія (трансторакальна і черезез правохідна) стала важливим методом діагностики РАА. Вона дає зможу швидко оцінювати стан хворого і може виконуватися де завгодно. Діагноз аневризми ґрунтуються на виявленні клаптя інтимі, що розділяє істинний і несправжній просвіти аорти. У 75% пацієнтів з аневризмою типу А інформативною є трансторакальна ЕхоКГ; при розшаруванні типу В цей метод є цінним лише в 40% випадків. ЕхоКГ дозволяє також оцінювати клапанну функцію (недостатність АК), наявність перикардіального випоту і стан шлуночків. У більшості випадків для підтвердження діагнозу і визначення джерела розшарування застосовують додаткові методи дослідження.

Через правохідну ЕхоКГ використовують для вивчення стану грудної аорти при ускладненнях: під час виявлення розриву інтимі і розшарування висхідної частини аорти чутливість методу становить 86%, а специфічність – 96%. За допомогою ЧСЕхоКГ можна швидко обстежити нестабільного хворого в умовах відділення невідкладної допомоги, реанімаційного відділення або в операційній. Під час операції зазначеній метод дає можливість отримувати додаткову інформацію щодо стану АК, і якщо необхідне протезування, то можна оцінити його успішність. Додатково можна визначити наявність і поширеність атеросклеротичного процесу в аорти. Через це, а також завдяки компактності і транспортабельності апаратури ЧСЕхоКГ стає дедалі популярнішим методом обстеження хворих з підоюрою на РАА.

Інші візуалізаційні методи (традиційна КТ, надшвидка КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ та ангіографія) досить інформативні, але вимагають, щоб хворий перебував у відносно стабільному стані. КТ часто застосовують для діагностики захворювань грудної аорти. Це неінвазивний метод, який є дуже корисним для виявлення інтрарамуральної гематоми і перфоруючих атеросклеротичних виразок грудного відділу аорти. Крім того, КТ дозволяє виявити АА у вигляді двох каналів в просвіті силуету аорти. Однак діагностична точність КТ становить щонайбільше 85%, крім того, процедура потребує внутрішньовенного

введення контрастних препаратів, які можуть викликати погіршення функції нирок, тому КТ найчастіше проводять для спостереження за пацієнтами з уже встановленим діагнозом АА, яких лікують консервативно. МРТ має високу точність і специфічність щодо діагностики можливого розшарування аорти. Цей метод забезпечує відміннеображення при обох типах розшарування і дозволяє точно визначити місце розриву інтимі, дає можливість вивчати стан основних гілок аорти без використання внутрішньовенного контрастів. Додаткові відомості, які можуть бути отримані за допомогою МРТ, – це інформація про стан АК, перикарда і функцію ЛШ. Застосування методу обмежується нездатністю хворих, що перебувають у критичному стані, переносити цю тривалу процедуру.

Аортографія є кінцевим методом діагностики РАА і зазвичай проводиться всім пацієнтам, яким призначено оперативне втручання. Вона дозволяє виявіти локалізацію розшарування і його протяжність, цілісність основних артеріальних стовбуრів, що відходять від аорти. У більшості випадків вдається виявіти як несправжній, так і істинний просвіти аорти. Ознаками розшарування на ангіограмі є лінійне просвітлення, відповідне інтимі та медії аорти, що розділяє два канали, розділення колонки контрастної речовини і зворотний потік крові або стаз в аорті. Чутливість та специфічність аортографії становлять 77-88 і 95% відповідно. Так, несправжній хід візуалізується у 87% хворих, інтимальний клапоть – у 70%, місце початкового розриву інтимі – лише у 50% пацієнтів з РАА.

Таким чином, АА, особливо висхідного відділу, – патологія з високою летальністю, але методи її швидко діагностики досить обмежені і потребують стабільного стану хворого та часу для проведення й інтерпретації даних.

У клінічній практиці використовують два варіанти лікування АА: консервативний та оперативний. Консервативний метод передбачає комплексне немедикаментозне та медикаментозне лікування і включає: відмову від куріння, за наявності АГ – призначення β-блокаторів, верапамілу, дiltiazemu, ІАПФ, картанів, при необхідності – статинів (для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності $<1,8 \text{ ммоль/л}$) – у разі атеросклерозу аорти, β-блокаторів при ДСТ, що, як правило, супроводжується дисбалансом вегетативної нервової системи. Є дані про ефективність блокатора рецепторів ангіотензину II лосартану при синдромі Марфана.

Оцінка необхідності проведення терапевтичних заходів при АА на тлі ДСТ значно відрізняється від такої при атеросклеротичному та гіпертензивному генезі аневризми та визначається клінічною формою ДСТ. Проблема лікування надзвичайно складна і вимагає врахування клінічних проявів ДСТ. Якщо ДСТ характеризується ураженням різних органів і систем, слід використовувати комплексний підхід, що передбачає немедикаментозні і медикаментозні методи лікування.

З немедикаментозних методів застосовують психологічну підтримку, індивідуалізацію режиму дня, лікувальну фізкультуру, фізіотерапію і масаж. Важливо є і дієтотерапія, що враховує підвищену потребу пацієнта в білках, незамінних амінокислотах і мікроелементах. Варто зазначити, що при вже наявній аневризмі ефективність немедикаментозної терапії не висока.

До медикаментозних методів належать препарати, що стимулюють колагеноутворення, – аскорбінова кислота, препарати мукополісахаридів (хондроїтінсульфат), вітаміни групи В (B_1, B_2, B_3, B_6) і мікроелементи (мідь, цинк, магній). На особливу увагу заслуговує терапія препаратами, що містять магній, оскільки цей мікроелемент входить до складу понад 300 ферментів, бере участь у внутрішньо- і позаклітинному дозріванні колагену та інших структурних елементів сполучної тканини. Важливо зазначити, що дефіцит іонів магнію – надзвичайно поширенена проблема, що зумовлює поглиблення ДСТ. На сьогодні накопичено багато даних, які свідчать про ефективність використання препаратів магнієвої солі оротової кислоти для лікування хворих з ДСТ та ПМК. У більшості клінічних досліджень наголошують на ефективності профілактичного застосування β-адреноблокаторів для запобігання розшаруванню аорти.

Хірургічне лікування передбачає відкриту реконструкцію та ендоваскулярне протезування аорти. При РАА пацієнта переводять у відділення інтенсивної терапії для цілодобового моніторингу артеріального тиску, серцевого ритму, діурезу, загального стану та проявів захворювання, а також лікування.

Вибір оптимальних термінів для планової операції є складним, оскільки віддалені результати хірургічного втручання вивчені недостатньо, багато хворих помирають від супутніх ССЗ, а ризик операції в низці випадків (особливо при аневризмах дуги і низхідного відділу аорти) переважає її потенційну користь.

Показаннями до оперативного втручання при АВВА є: діаметр аорти $\geq 55 \text{ mm}$ ($>50 \text{ mm}$ – у чоловіків, $>45 \text{ mm}$ – у жінок, що курять, з АГ), прогресуюче збільшення розмірів аневризми ($>0,5 \text{ см на рік}$), тяжка аортальна регургітація та наявність симптомів, незалежно від діаметра аорти, розшарування аорти. У пацієнтів із синдромом Марфана, з огляду на високий ризик розриву або РАА, хірургічне втручання доцільно виконувати при АА будь-якої локалізації діаметром $\geq 5,5 \text{ см}$.

Проте є й інші думки щодо критичних розмірів аорти, при яких необхідне оперативне втручання. Абсолютний розмір аорти не завжди визначає ризик розвитку ускладнень. John A. Elefteriades як приклад наводить статистичні дослідження, проведені в Єльському університеті за останні 10 років. Аналіз бази даних хворих з аневризмою грудної аорти дав змогу розробити критерії для проведення хірургічного втручання. База містила дані 1600 пацієнтів з грудною аневризмою і розшаруванням, що включає 3000 серійних зображень і 3000 пацієнто-років подальших спостережень. По-перше, це темпи зростання: аневризма грудної аорти збільшується в середньому зі швидкістю 0,1 см на рік (0,07 для висхідної і 0,19 для низхідної). По-друге, критичні розміри: переломні точки для природних ускладнень АА (розрив або розшарування), коли діаметр становить 6,0 см для висхідної аорти і 7,0 см для низхідної. До того часу, коли аневризми досягли цих критичних розмірів, їхмовірність розриву або розшарування становила 31% для висхідної і 43% для низхідної аорти. По-третє, це щорічні темпи подій: хворий з аортою, яка досягла діаметра 6 см, має такі річні темпи розвитку руйнівних побічних ефектів – розрив (3,6%), розшарування (3,7%), смерть (10,8%); розрив, розшарування або смерть (14,1%). Хірургічні ризики: ризик смерті від оперативного втручання на грудному відділі аорти – 2,5% для висхідної і дуги та 8% – для низхідної і торакоабдомінальної аорти. Важливим виявився генетичний аналіз – дані родоводів підтвердили, що 21% пробандів з аневризмою грудної аорти мають членів родини першого порядку з артеріальною аневризмою. Результати цього дослідження свідчать на користь оперування безсимптомної аневризми грудної аорти для попередження розриву і розшарування. Автори рекомендують хірургічне втручання для висхідної аорти при діаметрі 5,5 см, для низхідної – при 6,5 см. У разі хвороби Марфана – на більш раннє втручання: при діаметрі 5,0 см для висхідної і 6,0 см – для низхідної аорти. Симптоматичні аневризми необхідно оперувати незалежно від розміру. Має бути проведена оцінка ризику і для членів сім'ї.

Згідно з отриманими даними як незалежні інформативні предиктори СС-ускладнень у хворих з АВВА, визначені на підставі результатів динамічного дворічного спостереження, можливо розглядати: сумарний ЕхоКГ-бал (розрахований на основі показників ремоделювання ЛШ та коефіцієнта КА/ВА), ступінь аортальної регургітації, стадію ГХ, наявність ознак клінічно маніфестованого атеросклерозу, наявність фібріляції передсердь та відсутність постійного прийому β-блокаторів (табл.). З урахуванням особливостей цих критеріїв розроблено бальну оцінку предикторів ускладнень і показано, що найоптимальнішою для прогнозу є сукупність 7 балів, при перевищенні якої істотно збільшується ризик ускладненого перебігу захворювання і доцільним є вирішення питання про вибір більш жорсткої тактики лікування, у тому числі про призначення хірургічної корекції АВВА.

Таблиця. Незалежні предиктори серцево-судинних ускладнень у хворих з аневризмами аорти і можливі значення балів

АМЛОДИПІН

ВАЛСАРТАН



ДІФОРС



АМЛОДИПІН / ВАЛСАРТАН

Відкривається нова високоефективна і більш безпечна можливість лікування хворих на артеріальну гіпертензію¹

Інструкція по застосуванню препарату ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL*

Склад: діючі речовини: амлодіпіну бесялат та валсартан. 1 таблетка містить амлодіпіну бесялату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодіпіну бесялату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 160 мг валсартану. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код ATC C09D B01. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється монопрепаратором. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Способ застосування та дози. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу. Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми. Максимальна добова доза — 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, (максимально допустимі дози компонентів препарату — 10 мг за вмістом амлодіпіну, 320 мг за вмістом валсартану). Побічні реакції: назофарингіт, грипоподібні симптоми, гіперчутливість, головний біль, запамороччення, сонливість. Діфорс може спричиняти побічні реакції, раніше відзначенні для одного з компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування грудю. Як і будь-який препарат, який прямо впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), Діфорс не застосовують під час вагітності або жінкам, які планують вагітність. Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак пацієнти, у яких виникає запамороччення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Категорія відпуску. За рецептром.

*Повна інформація міститься в інструкції по застосуванню препарату Діфорс 80, Діфорс 160, Діфорс XL. 1. Ю.А. Карпов, Антигіпертензивная эффективность и перспективы клинического применения нового комбинированного препарата Экофорж. Consilium Medicum том 11 / №1 2009;

UA/12365/01/02 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503
UA/12365/01/01 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503

З турботою про співвітчизника



В.А. Скибчик, д.м.н., професор, **Т.М. Соломенчук**, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Практичні питання сучасної антитромботичної терапії хворих з фібриляцією передсердь після черезшкірних коронарних втручань на фоні стабільної ішемічної хвороби серця або гострого коронарного синдрому

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з основних невирішених проблем світової кардіології, зважаючи на зумовлений нею високий ризик не лише серцевої недостатності, а й церебральних тромботичних ускладнень, а також смертність від них. Головним завданням сучасної медицини є надалі залишається розробка принципів і засобів ефективного та безпечної запобігання розвитку інсульту у пацієнтів з ФП [1].

Поширеність ФП серед усього населення становить близько 1-2%. У 20% хворих часом виникає потреба у проведенні черезшкірних судинних втручань [6]. Уже сьогодні в Європі приблизно 1-2 млн пацієнтів з ФП, які приймають пероральні антикоагулянти (ОАК), показано проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), переважно разом зі стентуванням [8]. У разі розвитку у хворих з ФП гострого коронарного синдрому (ГКС) – нестабільної стенокардії чи інфаркту міокарда (ІМ) виникає необхідність інтенсивної антитромботичної терапії, а саме подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ), що включає ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у поєднанні з інгібітором P2Y12 рецепторів (тикарелором або прасугрелем, або клопідогрелем). Такої ж стратегії дотримуються у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) після проведення ЧКВ. Зазначенна терапія є сучасним стандартом ведення цих хворих з метою зниження ризику повторних ішемічних подій [9]. Постійна форма ФП у цих пацієнтів, окрім подвійної антитромбоцитарної терапії, вимагає застосування ще й пероральних антикоагулянтів (переважно варфарину), що, безумовно, різко збільшує ризик геморагічних ускладнень. Відомо, що навіть монотерапія АСК супроводжується дво-чотирикратним збільшенням їх ризику, причому цей ефект – дозозалежний. Особливо небезпечними є шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) у хворих із ГКС, яким показана ПАТ. На її фоні частота гастроінtestинальних геморагій зростає ще у 2-3 рази порівняно з монотерапією АСК. При цьому спостерігається різке підвищення ризику смерті (2,54; 95% довірчий інтервал 1,66-3,89). Зокрема, помірна кровотеча асоціюється зі збільшенням смертності від усіх причин (відносний ризик 2,6; 95% ДІ 1,7-3,8), ІМ (2,9; 95% ДІ 2,0-4,2) та інсульту (4,2; 95% ДІ 3,1-5,8). ШКК визнано незалежним чинником несприятливого кардіоваскулярного прогнозу та смертності, оскільки не лише крововтата, а й рання відміна одного з антиагрегантів збільшує частоту повторних тромботичних подій.

Використання у хворих цієї категорії будь-якого антитромботичного препарату, а тим більше їх комбінацій, потребує від лікаря виважених рішень з урахуванням, з одного боку, ризику ішемічного інсульту або іншого тромбоемболічного ускладнення (рецидиву ішемії міокарда, ІМ, тромбозу стента тощо), а з іншого – розвитку кровотечі. Актуальність цієї проблеми сприяла розробці

консенсусних клінічних рекомендацій, які у 2014 р. були запропоновані робочою групою з тромбозів Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейською асоціацією з порушення серцевого ритму (EHRA), Європейською асоціацією з черезшкірних кардіоваскулярних втручань (EAPCI) і Європейською асоціацією з невідкладної допомоги при захворюваннях серця (ACCA) за підтримки Товариства з порушення серцевого ритму (HRS) та Азійсько-Тихоокеанського товариства з порушення серцевого ритму (APHRS). Новий консенсусний документ присвячений проблемі вибору антитромботичної терапії у пацієнтів з неклапанною ФП на фоні стабільної ІХС або розвитку ГКС за необхідності проведення ЧКВ [5]. Його поява була зумовлена впровадженням у широку клінічну практику нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) і нових поколінь стентів з лікарським покриттям, що мають нижчу тромбогенність.

Доведено, що застосування ОАК та антиагрегантів може попередити розвиток інсультів, тромбозів стентів і повторних коронарних подій, пов’язаних з ФП. Однак існуючі підходи до використання антитромбоцитарної терапії та основні положення клінічних настанов, якими керуються на практиці, базуються головним чином на консенсусі експертів чи сформульовані на основі екстраполяції даних про пацієнтів із синусовим ритмом або отримані під час обсерваційних досліджень чи незначної кількості менш масштабних контролюваних досліджень. Тобто все ще існує об’єктивна необхідність проведення високоякісних контролюваних клінічних досліджень для визначення оптимальної антитромботичної терапії у хворих з ФП. Крім того, в консенсусному документі розглядається проблема антитромботичної терапії лише у пацієнтів із неклапанною ФП, тобто тією ФП, яка виникла за відсутності штучних механічних клапанів серця чи гемодинамічно значущого ураження серця – мітрального стеноzu. Також на сьогодні немає переконливих доказів відмінностей щодо ефективності НОАК та антагоністів вітаміну K (АВК) при ГКС або стентуванні.

Водночас принципова позиція полягає в тому, що терапію ОАК при розвитку ГКС у хворих з ФП слід продовжити. У пацієнтів з ГКС, у яких епізод ФП виник уперше і які вже отримують подвійну антиагрегантну терапію, слід розпочинати терапію ОАК з АВК (міжнародне нормалізоване співвідношення – МНС 2,0-2,5) або НОАК.

Серед основних загальних консенсусних рекомендацій з ведення пацієнтів з ФП та стабільною ІХС або ГКС, яким здійснено ЧКВ/стентування, на особливу увагу заслуговують такі положення.

1. Стратифікація ризиків. У пацієнтів з ФП ризик інсульту має оцінюватися за шкалою CHA₂DS₂-VASc [3, 4], а геморагічний ризик – за шкалою HAS-BLED [3, 7]. Стратифікація ризику розглядається як динамічний процес, тому її необхідно проводити регулярно через певні інтервали часу протягом року (клас рекомендацій I, рівень доказів C).

Шкала HAS-BLED, що використовується для виявлення пацієнтів з потенційним ризиком кровотеч, може допомогти ідентифікувати та усунути потенційно зворотні чинники ризику кровотечі, наприклад неконтрольовану гіпертензію, лабільне МНС, супутній прийом АСК чи нестереоїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зловживання алкоголем (I, C). Стратифікацію ризику при ГКС слід проводити за шкалою GRACE, як зазначено у відповідних настановах (I, C).

2. У разі застосування НОАК у комбінації з клопідогрелем і/або АСК у низькій дозі можна розгляднути мінімальні дозування, що використовуються для профілактики інсульту при ФП, а саме дабігатран 110 мг двічі на добу, ривароксабан 15 мг/добу або епіксабан 2,5 мг двічі на добу (IIb, C).

3. Пацієнтам з ФП і стабільною ІХС (за відсутності жодної гострої ішемічної події або повторної реваскуляризації впродовж більше 1 року) слід призначати лише ОАК, а саме АВК або НОАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан) на невизначенено тривалий час (IIa, B).

4. При підборі дози АВК рекомендованій адекватний контроль антикоагулянтної терапії, при цьому часовий терапевтичний інтервал має становити >70% (I, A).

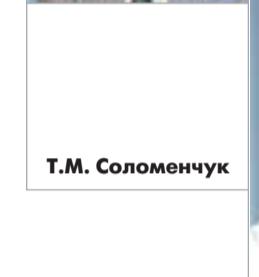
5. Якщо ОАК застосовується на фоні прийому клопідогрелю та/або низької дози АСК, слід ретельно контролювати дозування АВК. При цьому цільове значення МНС має становити 2,0-2,5 (IIa, C).

6. Для мінімізації ризику локальної кровотечі залежно від досвіду та вправності хірурга може розглядатися питання про проведення коронарографії/втручання через променевий доступ (IIa, C).

7. У пацієнтів з низьким ризиком кровотечі (HAS-BLED 0-2 бали) нові покоління стентів з лікарським покриттям (DES) мають переваги перед металевими стентами (BMS) (IIb, C).



В.А. Скибчик



Т.М. Соломенчук

8. Нові інгібітори рецепторів Р2Y12 (прасутрель і тикагрелор) не слід використовувати у складі потрійної терапії у пацієнтів з ФП (III, C).

9. Гастропротекція інгібіторами протонної помпи доцільна у пацієнтів, які приймають ОАК з антиагрегантами (IIa, C).

Основними критеріями, якими слід керуватися під час вибору конкретної схеми призначення антитромботичних препаратів у пацієнтів з ФП після проведення ЧКВ/стентування (на фоні стабільної ІХС або ГКС), є індивідуальний ступінь ризику кровотечі та інсульту.

Щодо **геморагічного ризику**, виділяють два його варіанти: **низький/помірний (HAS-BLED 0-2)** та **високий (HAS-BLED ≥3)**. Відповідно кожен з цих варіантів у свою чергу має по два варіанти ризику інсульту: помірний (1 бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc у чоловіків) та високий (CHA₂DS₂-VASc ≥2). Таким чином, у стратегії антитромботичної терапії після стентування вінцевих артерій у пацієнтів з ФП (як зі стабільною ІХС, так і з ГКС) умовно виділяють по чотири тактичні схеми. Принциповий момент усіх тактичних схем ведення пацієнтів з ФП на фоні стабільної ІХС або ГКС після ЧКВ полягає у призначенні на початку лікування всіх компонентів потрійної антитромботичної терапії: ОАК + АСК 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу. При цьому слід усвідомлювати суттєве підвищення ризику геморагічних ускладнень водночас при достовірному істотному зниженні ймовірності повторних ішемічних подій. Тривалість потрійної терапії визначається насамперед геморагічним ризиком (HAS-BLED).

Антитромботична терапія у пацієнтів зі стабільною ІХС та ФП, яким проведено ЧКВ/стентування

Більшості пацієнтів зі стабільною ІХС та ФП, яким проведено ЧКВ/стентування,

Продовження на стор. 52.

В.А. Скибчик, д.м.н., професор, **Т.М. Соломенчук**, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Практичні питання сучасної антитромботичної терапії хворих з фібріляцією передсердь після черезшкірних коронарних втручань на фоні стабільної ішемічної хвороби серця або гострого коронарного синдрому

Продовження. Початок на стор. 51.

Таблиця 1. Рекомендована стратегія антитромбоцитарної терапії після стентування вінцевих артерій у пацієнтів з ФП та стабільною ІХС

Геморагічний ризик	Ризик інсульту	Рекомендації
Низький або помірний (HAS-BLED=0-2)	Помірний ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$ у чоловіків)	4 тиж (не довше 6 міс): потрійна терапія: OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ¹
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – ACK 75-100 мг/добу) ²
		Довічно: OAK³
	Високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$)	4 тиж (не довше 6 міс) – потрійна терапія: OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ⁴
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK³
Високий (HAS-BLED ≥ 3)	Помірний ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$ у чоловіків)	12 міс: OAK та клопідогрель 75 мг/добу ²
		Довічно: OAK³
	Високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$)	4 тиж: потрійна терапія: OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ¹
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або як альтернатива – ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK³
		¹ Комбінація OAK + клопідогрель 75 мг/добу або подвійна антитромбоцитарна терапія (ACK 75-100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу) можуть розглядатися як альтернативні.
Високий (HAS-BLED ≥ 3)	Помірний ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$ у чоловіків)	² Подвійна антиагрегантна терапія у складі ACK 75-100 мг/добу і клопідогрель 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.
		³ Як монотерапія або комбінація з одним антиагрегантом лише в окремих випадках (наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біfurкації, повторні ІМ).
		⁴ Комбінація OAK і клопідогрель 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.

¹Комбінація OAK + клопідогрель 75 мг/добу або подвійна антитромбоцитарна терапія (ACK 75-100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу) можуть розглядатися як альтернативні.

²Подвійна антиагрегантна терапія у складі ACK 75-100 мг/добу і клопідогрель 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.

³Як монотерапія або комбінація з одним антиагрегантом лише в окремих випадках (наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біfurкації, повторні ІМ).

⁴Комбінація OAK і клопідогрель 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.

Таблиця 2. Рекомендована стратегія антитромбоцитарної терапії після стентування вінцевих артерій у пацієнтів з ФП та ГКС

Геморагічний ризик	Ризик інсульту	Рекомендації
Низький або помірний (HAS-BLED=0-2)	Помірний ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$ у чоловіків)	6 міс: потрійна терапія OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK¹
	Високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$)	6 міс: потрійна терапія OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ²
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK¹
Високий (HAS-BLED ≥ 3)	Помірний ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$ у чоловіків)	4 тиж: потрійна терапія OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ²
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK¹
	Високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$)	4 тиж: потрійна терапія OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу ²
		До 12 міс: OAK + клопідогрель 75 мг/добу (або ACK 75-100 мг/добу)
		Довічно: OAK¹

¹Як монотерапія або комбінація з одним антиагрегантом лише в окремих випадках (наприклад, стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біfurкації, повторні ІМ).

²Комбінація OAK і клопідогрель 75 мг/добу може розглядатися як альтернатива.

доцільно призначати потрійну терапію впродовж не менше 4 тижнів (Іа, С) (табл. 1). Однак якщо геморагічний ризик у цих пацієнтів низький (HAS-BLED 0-2), тривалість потрійної терапії може збільшитися до 6 міс (Іа, С). Наступний крок – рекомендація тривалого прийому (до 12 міс) OAK разом з клопідогрелем 75 мг/добу (або ACK 75 мг/добу) (Іа, С). Після 12 міс – довічна монотерапія OAK (HOAK або ABK) (І, В). В окремих випадках (наприклад, у осіб зі стенозуванням стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біfurкації, повторними ІМ тощо) після 12 міс може розглядатися питання про призначення комбінації OAK з одним з антиагрегантів (переважає клопідогрель 75 мг/добу, альтернатива – ACK 75-100 мг/добу) (ІІb, С).

Слід зауважити, що у цієї категорії пацієнтів можуть виникати певні нюанси при призначенні антитромботичної терапії. Зокрема, комбінація OAK + клопідогрель або подвійна антитромбоцитарна терапія (ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу) можуть розглядатися як альтернатива потрійній антитромботичної терапії (Іа, С) у пацієнтів з:

- а) низьким геморагічним ризиком (HAS-BLED=0-2) та помірним ризиком інсульту ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$), або
- б) високим геморагічним ризиком (HAS-BLED ≥ 3) та високим ризиком інсульту ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$).

Тобто у цих випадках робиться акцент на безпеці антитромботичної терапії. Таким хворим може не знадобитися призначення потрійної терапії після проведеного ЧКВ/стентування.

Антитромботична терапія у пацієнтів із ГКС та ФП, яким проведено ЧКВ/стентування

Пацієнти з ГКС мають вищий ризик інсульту або повторного ІМ, ніж пацієнти з ФП на фоні стабільної ІХС. Тому тривалість агресивної антитромботичної терапії при ГКС має бути збільшена.

Стратегія антитромботичної терапії у пацієнтів із ФП та ГКС після стентування вінцевих артерій у першу чергу визначається залежно від ступеня геморагічного ризику (за шкалою HAS-BLED). Якщо геморагічний ризик низький або помірний (HAS-BLED 0-2 бали), тривалість потрійної терапії (OAK+ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу) становить до 6 міс, незалежно від типу стента (Іа, С) (табл. 2). Однак якщо у цих пацієнтів ризик кровотечі високий (HAS-BLED ≥ 3), тривалість потрійної терапії (OAK + ACK 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу) обмежується 4 тижнями (Іа, С), або вона може розглядатися як альтернатива (але без переконливих доказів ефективності), початкова подвійна терапія у складі: OAK (HOAK або ABK) + клопідогрель 75 мг/добу (ІІb, С).

Продовження антитромботичної терапії у пацієнтів з ГКС та ФП подібне до стратегії, яка використовується у пацієнтів зі стабільною ІХС та ФП. Тобто до 12 міс – подвійна терапія (OAK + клопідогрель 75 мг/добу або як альтернатива клопідогрель – ACK 75 мг/добу) (Іа, С), після чого призначається монотерапія OAK довічно (І, В). В окремих випадках (наприклад,

стенозування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимальної біfurкації, повторні ІМ тощо) після 12 міс може розглядатися питання про призначення комбінації OAK + один з антиагрегантів (ІІb, С).

У нових спільних європейсько-азійсько-тихоокеанських рекомендаціях [5] стратегія комбінування OAK з антитромбоцитарними препаратами у пацієнтів з ФП після стентування вінцевих артерій подається не лише в таблиці, а й у вигляді схеми. Кольорова схема робить більш доступними для практичного застосування рекомендації щодо комбінованого антитромботичного лікування.

У запропонованій у цих клінічних настановах схемі практикуючу лікарю рекомендовано здійснити чотири послідовні кроки з метою вибору оптимальної комбінованої антиагрегантної та антикоагулянтної терапії у кожному конкретному клінічному випадку (рис.).

Зокрема, перший крок (step 1) передбачає виділення груп пацієнтів за ризиком інсульту: низький ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC}=1$) та високий ($\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$).

На другому кроці (step 2) оцінюється ризик кровотечі (за шкалою HAS-BLED). Виділяють дві групи (для кожної з двох попередніх груп, визначених за ризиком інсульту): низький/середній ризик кровотечі (HAS-BLED=0-2) та високий ризик (HAS-BLED ≥ 3).

На третьому кроці (step 3) у кожній з отриманих 4 підгруп визначаються з основною клінічною нозологією – стабільна ІХС чи ГКС.

Четвертий крок (step 4) – це вибір відповідної тактики антитромботичної терапії і термінів її проведення. Для кроку 4 на схемі фоновий колір та його градієнти відображають інтенсивність антитромботичної терапії (наприклад, темний фоновий колір відповідає високій інтенсивності; світлий фоновий колір – низькій інтенсивності). Суцільні квадрати містять рекомендовані препарати, пунктирні квадрати містять можливі препарати (вибір на розсуд клініциста).

Оскільки дослідження ефективності й безпеки поєднання HOAK з антиагрегантами ще не завершені, теоретично вважається, що їх найменші терапевтичні дози можуть застосовуватися після завершення досліджень з використанням усіх зареєстрованих на сьогодні молекул: RE-DUAL-PCI (дабігатран), PIONEER AF-PCI (ривароксан), EVOLVE AF-PCI (едоксабан), AAA (епіксабан) (табл. 3) [2].

Таким чином, згідно з консенсусними європейсько-азійсько-тихоокеанськими настановами (2014) стратегія комбінованої антитромботичної терапії у пацієнтів з ФП після стентування вінцевих артерій на фоні стабільної ІХС чи ГКС визначається передусім геморагічним ризиком (за шкалою HAS-BLED) та ризиком інсульту (за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2-\text{VASC} \geq 2$). Розпочинати профілактику інсульту та повторних коронарних подій рекомендовано в більшості випадкі

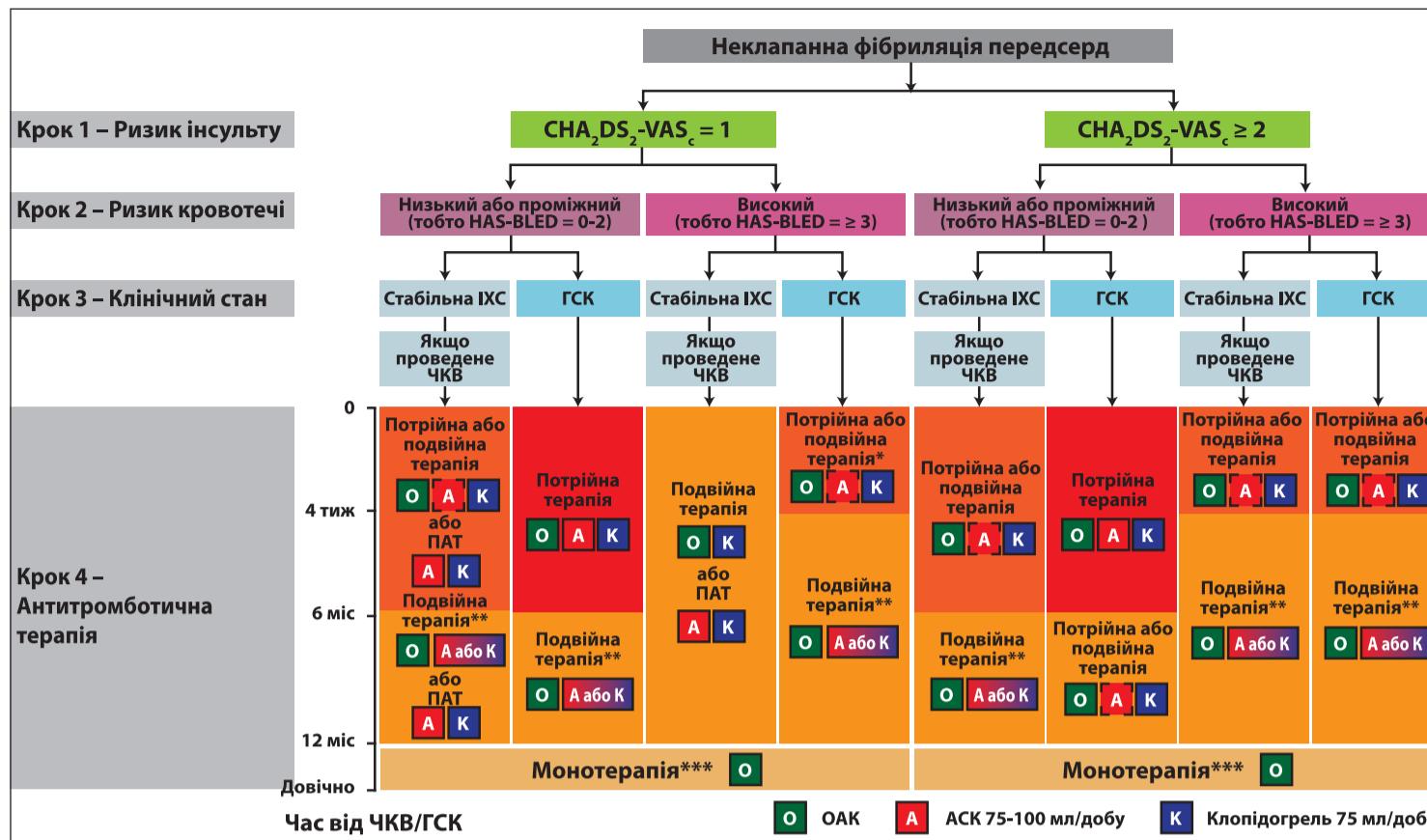


Рис. Стратегія комбінування пероральних антикоагулянтів з антитромбоцитарними препаратами у пацієнтів з ФП після стентування коронарних артерій

*у деяких пацієнтів можливо є подвійна терапія у складі ОАК та клопідогрель.

**призначення ACK як альтернативи клопідогрель можна розглядати у пацієнтів, які приймають подвійну терапію (тобто пероральний антикоагулянт та один антиагрегант).

***призначення подвійної терапії у складі ОАК та антиагреганта (ACK, клопідогрель) можна розглядати у пацієнтів з дуже високим ризиком коронарних подій.

Таблиця 3. Заплановані дослідження або дослідження, що проводяться, з використанням нових пероральних антикоагулянтів у хворих з ФП, яким планується проведення ЧКВ

	RE-DUAL PCI	PIONEER AF-PCI	EVOLVE AF-PCI	AAA
Статус	Проводиться	Проводиться	Планується	Планується
Тип дослідження	Відкрите рандомізоване	Відкрите рандомізоване	Відкрите рандомізоване	Відкрите рандомізоване
Досліджувана молекула	Дабігатран	Ривароксабан	Едоксабан	Апіксабан
Характеристика пацієнтів	8520 пацієнтів з ФП, яким планується проведення ЧКВ	2169 пацієнтів з ФП, яким планується проведення ЧКВ	3500 пацієнтів з ФП, яким планується проведення ЧКВ	4500 пацієнтів з ФП, яким планується проведення ЧКВ
Тривалість	30 міс	12 міс	12 міс	6 міс
Досліджувана група	1) Дабігатран 110 мг двічі на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг 2 рази на добу 2) Дабігатран 150 мг двічі на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу, або прасугрель 10 мг 1 раз на добу	Ривароксабан 15 мг (або 10 мг для пацієнтів із середнім ступенем ніркової недостатності) 1 раз на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу, або прасугрель 10 мг 1 раз на добу	Едоксабан 60 мг (або 30 мг для пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв або масою тіла <60 кг) 1 раз на добу + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу або прасугрель 10 мг 1 раз на добу	Апіксабан 5 мг (або 2,5 мг для категорії пацієнтів з масою тіла <60 кг, віком >80 років, кліренсом креатиніну >1,5 мг/дл) двічі на добу + клопідогрель 75 мг
Контрольна група	Варфарин + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу + ACK <100 mg	Варфарин + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу, або прасугрель 10 мг 1 раз на добу + ACK <100 mg	Варфарин + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор 90 мг двічі на добу, або прасугрель 10 мг 1 раз на добу + ACK <100 mg	Варфарин + клопідогрель 75 мг 1 раз на добу
Первинні кінцеві точки	Смерть або первинні тромботичні події (ІМ, інсульт, системні емболії)			Смерть або первинні тромботичні події (ІМ, інсульт, системні емболії, тромбоз стента)
Первинні безпечні точки	Великі кровотечі	Великі і малі кровотечі	Великі і малі кровотечі	Великі і малі кровотечі

терапії, яка включає ОАК і два антитромбоцитарні препарати (ACK та клопідогрель). Тривалість такої терапії визначається клінічною ситуацією: стабільна IXC чи ГКС. Переважно при ФП на фоні стабільної IXC тривалість початкової потрійної терапії становить 4 тижні, при ФП на тлі ГКС – 6 міс. У деяких пацієнтів з дуже високим ризиком коронарних подій або високим ризиком кровотечі як альтернатива потрійній може розглядатися подвійна антитромботична терапія (ОАК + клопідогрель) або подвійна антиагрегантна терапія (ACK + клопідогрель), або тривалість потрійної антитромботичної терапії обмежена терміном до 4 тижнів (наприклад, у пацієнтів з ГКС). У подальшому слід перейти на тривалий (до 12 міс) прийом ОАК та клопідогрель (або ACK). Після року тривала антитромботична терапія ОАК рекомендована всім пацієнтам з ФП після проведення ЧКВ, як на тлі стабільної IXC, так і при ГКС.

У консенсусному документі також зазначено, що теоретично замість АВК можна використовувати нові пероральні антикоагулянти, хоча їх істинну доцільність та ефективність слід підтвердити в низці запланованих або здійснюваних на сьогодні досліджень.

Література

- Camm A.J., Lip G.Y., DeCaterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1413.
- Capodanno D., Lip G., Windecker S. et al. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement / Euro Intervention. – 2015. – Vol. 10. – P. 1015-1021.
- Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 263-272.
- Lip G.Y., De Caterina R., De Bakker J. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) European Heart Journal Advance Access published August 25, 2014.
- Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A. et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 308-319.
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly core (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // Chest. – 2010. – Vol. 138. – P. 1093-1100.
- Potpara T.S., Lip G.Y., Dagres N. et al. Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace. – 2014. – Vol. 16. – P. 293-298.
- Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569-2619.

Новини

Рівні агресивності і дративливості при прийомі статинів

За даними нового дослідження, в якому оцінювалася вплив статинотерапії на рівень агресивності, чоловіки і жінки по-різному реагують на прийом гіполіпідемічної терапії. Так, у чоловіків статинотерапія зменшує вираженість агресивності, особливо в осіб більш молодого віку, тоді як застосування статинів у жінок у постменопаузальний період посилює агресію. Цікаво, що, за словами дослідників, ця тенденція найбільш суттєво виражена в осіб із меншими вихідними рівнями агресивності (як у чоловіків, так і у жінок).

Автори зазначають, що раніше при проведенні обсерваційних досліджень низькі рівні холестерину пов'язували з агресією і насильницькою смертю – вбивством, самогубством та іншими нещасними випадками. Спроби знизити рівні холестерину в моделях на тваринах, наприклад мавпах, також виявили посилення агресії на фоні зменшення його рівня в крові. Також повідомлялося про випадки агресивності/дративливості при прийомі статинів.

У поточному дослідження, що вивчало некардіальні ефекти статинів, було включено 1016 дорослих осіб, яких рандомізували в групи плацебо і прийому симвастатину в дозі 20 mg чи правастатину в дозі 40 mg протягом 6 міс. Рівні агресивності, які стали однією з первинних кінцевих точок, оцінювали за шкалою MOAS. Загалом дослідники виявили статистично значущі візаємодії між прийомом статинів і статтю.

У осіб старшого віку і жінок, які приймали статини, відмічалося підвищення рівня агресивності порівняно з контрольною групою. У чоловіків молодого віку, особливо з низьким рівнем агресивності на початку дослідження, при порівнянні з плацебо прийом статинів був асоційований зі зниженням даного показника. В учасників із більш високими вихідними рівнями агресії і в осіб старшого віку зв'язок статинотерапії з рівнем агресивності був значно меншим.

У жінок застосування статинів асоціювалося з тенденцією до посилення агресії. Після виключення з аналізу жінок з ранньою чи хірургічною менопаузою автори виявили достовірне зростання рівня агресії при прийомі статинів порівняно з плацебо.

За матеріалами сайту
www.webcardio.org

Стандартизовані підходи до діагностики та лікування ревматичних хвороб

За матеріалами науково-практичної конференції, 22-23 жовтня, м. Київ

22-23 жовтня у м. Києві відбулася науково-практична конференція, присвячена найбільш актуальним питанням щодо визначення терапевтичної тактики та ефективності лікування пацієнтів із ревматичними хворобами.

Необхідність використання елементів персоніфікованої медицини (ПМ) в ревматології обґрутував **академік НАМН України, президент Асоціації ревматологів України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко.**

Протягом останніх двох десятиліть концепція персоніфікованих методів лікування використовується в багатьох сферах медицини. Проте перспектива розвитку зasad ПМ в ревматології пов'язана із нещодавнім створенням Європейського товариства предиктивної, превентивної та персоналізованої медицини (EPMA – The European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine), яке виконуватиме функції координатора у цій сфері. Головна ідея ПМ полягає в переході від емпіричної медицини «для всіх» до антитипспецифічної терапії, спрямованої на конкретного пацієнта.

Деякі ревматичні хвороби, зокрема ревматоїдний артрит (РА), нині розглядаються як синдроми, що включають різні патогенетичні підтипи, а не як окремі захворювання. Індивідуальний підхід до кожного такого пацієнта базується на елементах фармакогеноміки, яка вивчає індивідуальну варіабельність відповіді на лікування залежно від генетичного профілю. Індивідуальна чутливість до терапії визначається поліморфізмом генів, що кодують окремі білки, задіяні в патогенезі хвороби. Водночас ефективність і токсичність препарату та кож залежать від варіабельності генів, що кодують ферменти-регулятори метаболізму препаратів, транспортні білки та цільові білки (Xie X. et al., 2014).

Наприклад, за ефективність метотрексату (МТ) відповідає ген CHST11, що кодує вуглеводну сульфотрансферазу 11. Маркерами токсичності МТ є гени цитохрому P450 – CYP20A1 та CYP39A1, гени розчинних переносників SLC22A2 і SLC7A7 та ген мітохондріальної альдегідегідрогенази ALDH2.

Встановлено, що для МТ характерна значно вища варіабельність токсичності, ніж ефективності. У подальшому ці дані можуть бути використані під час розробки персоналізованого підходу до лікування РА. Передумовою реалізації вказаної стратегії є дослідження імунних біомаркерів у хворих для досягнення максимального ефекту від лікування системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ).

Одним із перспективних напрямів ПМ є аналіз імунних клітин периферійної крові та їх профілювання за типом, експресією генів, якісними та кількісними характеристиками відповіді на антигенспецифічну стимулляцію. Це даст можливість прогнозувати відповідь пацієнта на проведене лікування й поглиблювати знання щодо патогенезу ревматичних хвороб (РХ).

Дискутабельним феноменом ПМ в охороні здоров'я є off-label (не за призначенням) використання лікарських засобів (ЛЗ), коли у деяких випадках лікар обирає терапевтичну тактику, яка суттєво відрізняється від прийнятих стандартів, але може бути достатньо ефективною.

Пошук гармонійного балансу між стандартизованою медичною та ПМ сприятиме оптимізації лікувального процесу та забезпечить можливість індивідуалізованого підходу до кожного хворого.

Доповідь професора кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Неоніла Михайлівна Шуба стосувалася основних аспектів лікування РА.

Для забезпечення оптимального лікування РА треба враховувати його позасуглобові прояви і наявність супутніх захворювань. Так, у дослідженні COMORA у пацієнтів з РА (n=3920) найчастіше зустрічалися депресивні розлади й кардіоваскулярні захворювання – КВЗ (Doagados M. et al., 2014). Цікаві дані стосовно КВЗ були отримані в клінічному дослідженні CADERA. Стало відомо, що проведення магнітно-резонансної томографії серія на ранній стадії РА у пацієнтів, які раніше не приймали МТ, дало змогу виявити наявність міокардіальної та судинної дисфункції (Erhautern B. et al., 2015).

Також результати метааналізу 14 клінічних досліджень, що включали 41 490 пацієнтів, підтвердили збільшення ризику негативних наслідків КВЗ у хворих на РА на 48% порівняно із загальною популяцією (Avina-Zubieta J.A. et al., 2012). Систематичний огляд і метааналіз когортних досліджень, проведених протягом 50 років (за участю майже 92 тис. пацієнтів), довів збільшення ризику летальних випадків при КВЗ на 60% порівняно із загальною популяцією (Meune C. et al., 2009).

Відомо, що вірогідність КВЗ суттєво збільшується і за умови підвищення активності РА. Так, у період загострення РА

спостерігається зростання ризику на 7% порівняно з періодом ремісії (Myascedowa E. et al., 2015).

Важливо підкреслити і те, що неабияку роль у формуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) відіграє інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Різноманітні екзогенні (куріння, ожиріння, інфекції) та ендогенні (генетичні мутації, катехоламіни) фактори зумовлюють підвищення рівня ІЛ-6 в крові, що передусім призводить до збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ), а також сприяє виникненню гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції, дисліпідемії, артеріальної гіpertензії та інсульнорезистентності (Yudkin J.S. et al., 2000).

Також гіпоксія стимулює підвищене утворення ІЛ-6 в ендотелії і лейоміоцитах судин. ІЛ-6 сприяє диференціації Т-хелперів і макрофагів, виділенню інших цитокінів (ІЛ-17, ІЛ-21), які стимулюють проліферацію лейоміоцитів судинної стінки, розвиток альвеолярного фіброзу й виникнення легеневої гіpertензії.

Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця і клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич проаналізував особливості патологічних змін кісткової системи при СЗСТ.

– Наявність СЗСТ суттєво порушує як формування кісткової тканини (КТ) за умови розвитку хвороби в дитячому віці, так і збереження мінеральної щільноти КТ (МШКТ) у будь-який період життя (Hendrictor G. et al., 2015). Остеопороз (ОП) – складне системне поліетіологічне захворювання, що характеризується зазвичай повільним безсимптомним прогресуванням до моменту виникнення переломів кісток, які в більшості випадків слугують першими достовірними ознаками хвороби (Melton L.J., 1993). Характерним є виникнення спонтанних нетравматичних або неадекватних тяжкої травми переломів. Як правило, ОП класифікують на первинний (постменопаузальний, сенільний, ювенільний та ідіопатичний), вторинний (ендокринний, ятрогенний) і пов'язаний із певними захворюваннями (РХ, синдромом Марфана, хворобою Кроні та ін.).

Типовими проявами ОП на фоні системного запального процесу та лікування ГК вважають переломи хребців і стегнової кістки. Більшість переломів хребців спочатку не супроводжується вираженою симптоматикою, але в подальшому асоціюються із виникненням болювого синдрому, можуть призводити до інвалідізації та навіть летальних наслідків.

Основними причинами розвитку ОП при СЗСТ є наявність аутоімунного запалення, терапія ГК та обмеження функціональної активності. Так, при РА спостерігається локальна резорбція кістки як наслідок активації остеокластів прозапальними цитокінами. Систематичний огляд та метааналіз ГК-індукованого ОП у дітей підтверджив, що МШКТ хребта достовіро нижча у дітей, які приймають ГК, порівняно з контрольною групою.

Серед діагностичних методів ОП важливе місце посідають біохімічні маркери ремоделювання КТ. До них відносять маркери кісткової резорбції та маркери формування КТ. До першої групи належать продукти деградації колагену (гідроксипролін, похідні піридину, телопептиди колагену I типу), неколагенові білки (кістковий сіалопротеїн) і ферменти остеокластів, а до другої – продукти синтезу колагену (пропептиди проколагену I типу), матриксні білки (остеокальцин) і ферменти остеобластів (загальна й кісткова лужна фосфатаза).

З метою оцінки ризику виникнення переломів у хворих із СЗСТ ВООЗ була розроблена комп'ютеризована анкета FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Вона дозволяє розрахувати 10-річну вірогідність розвитку великого остеопоротичного



перелому (перелом хребта, стегна, передпліччя або проксиимального відділу плечової кістки) з урахуванням МШКТ і клінічних факторів ризику. Також у рутинній практиці для адекватного контролю за розвитком ОП рекомендовані щорічне вимірювання зросту людини, проведення оцінки МШКТ, візуалізація хребта за допомогою інструментальних методів дослідження й визначення біохімічних маркерів метаболізму кістки. Що стосується МШКТ, то її слід оцінювати у всіх пацієнтів, які починають прийом або застосовують пероральні ГК >3 міс незалежно від дози ГК (Orcel P., 2015).

До критеріїв високого ризику переломів при ГК-індукованому ОП належать:

- використання преднізолону в дозі >7,5 мг/добу;
- переломи кісток внаслідок ОП в анамнезі;
- вік >70 років;
- МШКТ стегнової кістки або поперекового відділу хребта: Т-критерій <2,5.

Американські протоколи профілактики ОП передбачають такі кроки:

- 1) оцінку ризику ОП і переломів;
- 2) дієту з адекватною кількістю кальцію (1000 мг/добу для чоловіків 50-70 років; 1200 мг для жінок >50 років і чоловіків >71 року);
- 3) прийом вітаміну D (800-1000 МО/добу) для осіб >50 років;
- 4) регулярні фізичні вправи з навантаженням для зміцнення м'язів;

5) оцінку факторів ризику падіння та їх модифікацію (уникнення прийому антидепресантів, оптимізація антигіпертензивної терапії, за необхідності корекція зору);

6) припинення куріння та уникання надмірного вживання алкоголя (Cosman F. et al., 2014).

При систематизованому огляді клінічних досліджень була доведена ефективність протиosteопоротичних засобів, зокрема бісфосфонатів (ризедронату, ібадронату), для попередження патологічних переломів при ОП, тоді як застосування таблетованих препаратів кальцію та вітаміну D виявилось неефективним (Reid et al., 2015).

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальністі «Ревматологія», завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко представив дані світової клінічної практики щодо ефективності імунобіологічної терапії (ІБТ) у ревматології.

– Впровадження ІБТ у практичну медицину радикально змінило підходи до лікування аутоімунних захворювань. Проте виникає чимало питань під час вибору найоптимальнішого імунобіологічного препарату (ІБП) – із хорошою ефективністю та прийнятною ціною для хворого.

Як відомо, інформацію про той чи інший ЛЗ ми отримуємо після аналізу даних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) або обсерваторійних реєстрів, що мають як численні переваги, так і певні недоліки. У реєстрах включається велика кількість пацієнтів із різними варіантами перебігу захворювання і тривалим періодом спостереження; РКД передбачають наявність жорстких критеріїв відбору пацієнтів із обов'язковим формуванням груп плацебо.

Згідно з результатами Коクリнівського метааналізу ефективності протиревматичних ІБП за показником відповіді ACR50 (тобто покращення на ≥50% симптомів РА за визначенням Американської колегії ревматологів – ACR) достовірної різниці між ними не виявлено. Однак спостерігалася тенденція до покращення показника ACR50 в разі застосування етанерцепту порівняно з інфліксимабом або ритуксимабом (Singh J.A. et al., 2009).

Одним із факторів, що впливає на віддалену ефективність ІБП, є імуногенність, тобто наявність нейтралізуючих чи ненейтралізуючих антитіл (AT) до того чи іншого препарату (ADabs – Anti-drug antibodies).



Ще одним із критеріїв неефективності ІБП у подальшій терапії є потреба в збільшенні його дози. Проте необхідно зауважити, що низький рівень АТ може і не впливати на ефективність терапії, тоді як їх високий вміст, безперечно, знижує ефективність лікування внаслідок значного зменшення концентрації нез'язаного ЛЗ (Schouwerburg P.A. et al., 2013).

У випадку відсутності відповіді на терапію інгібіторами ФНП слід визначити концентрацію ЛЗ і ADAbs в крові. Якщо немає оптимального рівня ІБП і при цьому відсутні ADAbs в крові, то слід збільшити дозу й частоту введення даного препарату. За умови низької концентрації ЛЗ і високого вмісту ADAbs у крові необхідно замінити ІБП на інший.

Щодо безпечності протиревматичних ІБП, то відповідно до результатів Кокранівського метааналізу в більшості випадків достовірних відмінностей між препаратами немає.

Також метааналіз даних 7 РКД свідчить про відсутність підвищеної ризику розвитку онкопатології у пацієнтів, які приймають інгібітори ФНП. Однак це не стосується раку шкіри. Так, під час аналізу даних реєстрів США (13 тис. пацієнтів, з яких майже 5300 отримували ІБП, переважно інфліксимаб і етанерцепт) було встановлено, що імунотерапія асоціюється з підвищеним ризиком виникнення раку шкіри (Wolfe F. et al., 2007). У метааналізі кількох РКД також була підтверджена можливість підвищеної ризику розвитку немеланомного раку шкіри під час застосування будь-якого ІБП (Mariette X. et al., 2011).

Доктор медичних наук, професор Андрій Михайлович Гнилорібов (ДУ «Інститут невідкладної і відновлюючої хірургії ім. В.К. Гусака» НАМН України) висвітлив основні питання диференційної діагностики та лікування ураження нервово-м'язового апарату при деяких ревматичних і неврологічних захворюваннях.

— Ідіопатичні запальні міопатії (ІЗМ) — це гетерогенна група захворювань м'язів із симетричною проксимальною м'язовою слабкістю, а також частим зачлененням інших органів. До них відносяться дерматоміозит, поліміозит і міозит із включеннями. Класичними клінічними проявами ІЗМ є слабкість переважно в дистальних відділах кінцівок, зниження м'язових рефлексів, фасцикуляції при аномальній збудливості мотонейронів і соматосенсорні розлади.

Серед критеріїв діагнозу поліміозиту та дерматоміозиту виділяють «шкірні» та «нешкірні» симптоми. Розрізняють такі основні «шкірні» симптоми:

- геліотропний висип (червоно-фіолетова набрякова еритема);
- ознака Готтрана (червоно-фіолетова еритема на розгинальній поверхні суглобів пальців);
- еритема на розгинальній поверхні суглобів кінцівок (ліктів або колін).



До основних «нешкірних» симптомів відносять:

- проксимальну м'язову слабкість;
- підвищення рівня креатинінази чи альдолази крові;
- спонтанні міалгії або міалгії напруження;
- так звані міогенні зміни на електронейроміографії (короткі поліфазні рухові потенціали зі спонтанною фібріляцією);
- наявність АТ до Jo-1;
- недеструктивні артрити чи артралгії;
- ознаки системного запалення (лихоманка, збільшення рівня С-реактивного білка і швидкості осідання еритроцитів);
- патоморфологічні ознаки ІЗМ.

Діагноз дерматоміозиту встановлюють при виявленні 1 «шкірного» та 4 «нешкірних» симптомів. Для поліміозиту ураження шкіри не характерні.

Диференційну діагностику ІЗМ слід проводити з дистрофічними (дисферлінопатії, саркогліканопатія тощо), метаболічними (дефіцит кислої малтози, хвороба Мак-Ардла), мітохондріальними (характерна рецидувуюча міоглобінурія), ендокринними (тиреотоксична міопатія), інфекційними (ВІЛ-міопатія), паразитарними і медикаментозно-індукованими (статини, ГК, інтерферон, зидовудин тощо) міопатіями.

Золотим стандартом діагностики ІЗМ можна вважати біопсію шкірно-м'язового клаптя. Патоморфологічні зміни при дерматоміозиті представлені перифасцикулярною атрофією, мікроінфарктами та склерозуванням капілярів м'язових волокон. При поліміозиті спостерігається лімфоцитарна (T-лімфоцити з CD-8 рецепторами) інфільтрація ненекротизованих волокон, а при міозіті із включеннями — наявність вакуолей і різного роду вклічень. Біопсію не проводять за підозри на розвиток дистрофій (Дюшена або Беккера), рідкісних вроджених дистрофій, мітонічних, мітохондріальних чи ендокринних міопатій. У таких випадках більш доцільним є застосування генетичних або лабораторних методів діагностики.

Останнім часом для диференційної діагностики запальних і незапальних міопатій нерідко використовують магнітно-

резонансну томографію та ультрасонографію з допплерографією, які дозволяють виявити ушкодження м'язових волокон (набряк, розшарування), а також оцінити в них кровообіг.

Традиційне лікування ІЗМ передбачає застосування ГК (0,75-1 мг/кг/добу протягом 4-12 тиж) та імуносупресантів (азатіоприну, МТ і циклофосфаміду). У випадку резистентних форм ІЗМ хороший лікувальний ефект має внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 1,5-2 г/кг/добу.

Останнє секційне засідання було присвячено питанням психологічної підтримки пацієнтів із РХ.

Заступник директора з клінічної роботи, керівник відділу медико-соціальних проблем кардіології ДУ «ННІЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Василь Михайлович Корнацький акцентував увагу слухачів на ролі стресу у формуванні поведінкових реакцій і його впливі на подальший перебіг хвороби.

— Психосоціальний дистрес та асоційовані з ним тривога і депресія визнані незалежними факторами ризику виникнення КВЗ, зокрема ревматичних. За даними різних авторів, від 5 до 44% таких хворих страждають на афективні розлади, а депресію діагностують майже у половини пацієнтів із СЗСТ.

За результатами дослідження, виконаного на базі нашого закладу, тривожно-депресивні розлади (ТДР) за шкалою HADS виявлені у 22,6% хворих, депресивні ознаки — у 7,7% пацієнтів. Будь-яка соматична патологія (СП) суттєво впливає на стан психічного здоров'я людини, погрішння якого ще більше ускладнює перебіг основного захворювання. Тому дуже важливими є рання діагностика ТДР і зачленення до лікувального процесу психолога або психотерапевта, що дозволяє знизити ризик розвитку психогенних порушень.

У кардіологічній практиці пропонуються наступні методики визначення стану психічного здоров'я при СП:

- анкета медико-соціальних факторів впливу на розвиток і перебіг СП;
- госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS);
- опитувальник здоров'я пацієнта (PHQ);
- шкала самооцінки тривожності Спілбергера;
- оцінка якості життя;
- методика виявлення стресостійкості та соціальної адаптації Холмса тощо.

Корекція психічного здоров'я та психогенічний супровід мають бути складовими комплексної ревматологічної допомоги. Відповідно до наших даних, у результаті включення психотерапевтичної допомоги у схему лікування таких хворих спостерігалися збільшення задоволеності медичним обслуговуванням на 38,7%; зменшення кількості відвідувань пацієнтом ревматолога та суміжних спеціалістів (за рік) майже в 2 рази і скорочення днів госпіталізації за рік удвічі.

Спільна доповідь завідувача кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця, доктора психіатричних наук, професора Олега Созонтовича Чабана і молодшого наукового співробітника Дарини Миколаївни Сапон стосувалася проблеми психічних розладів у хворих із фіброміалгією (ФМ).

— Відповідно до висновків ВООЗ у структурі захворювань, які можуть спричинити втрату працевздатності, депресія посідає друге місце після IХС. Як відомо, найчастіший психопатологічний прояв при ФМ — це ТДР, які формуються на тлі хронічного болового синдрому (ХБС). У клінічній практиці останній проявляється з основними складовими: ноцицептивним болем, центральною сенситизацією та психологічними факторами. ТДР, які часто супроводжують біль, ще більше ускладнюють перебіг ФМ. Formується так зване хибне коло, коли поглиблення тривоги і депресії стимулює виникнення болю, який, своєю чергою, посилює ступінь вираженості ТДР.

Наукові дослідження свідчать, що хронічний стрес здатний викликати у головному мозку прозапальну експресію цитокінів, які провокують розвиток болового синдрому і депресії як результат порушення синтезу основних нейротрансміттерів (серотоніну й дофаміну). Тому ТДР у пацієнтів з ФМ є прогностично несприятливим фактором, який в більшості випадків підвищує ризик формування ХБС.

Нами виконано дослідження з виявлення найбільш типових психічних розладів у хворих з ФМ. Було обстежено 206 осіб віком від 18 до 63 років (97 осіб із діагнозом ФМ і 109 осіб з невропатичним ХБС травматичного генезу), серед яких переважали жінки (66%). Перший етап дослідження передбачав проведення загальноклінічного обстеження, оцінки інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою, біохімічного дослідження крові (ревматоїдний фактор, С-реактивний білок), електронейроміографії, електроенцефалографії та визначення психічного статусу хворого. На другому етапі в усіх пацієнтів проводилася оцінка рівня тривожного та депресивного стану за допомогою анкетування за різними опитувальниками. У результаті питома вага пацієнтів із високим рівнем тривоги становила 32%, з низьким і середнім рівнем тривоги — 68%. При цьому 48,5% хворих із ФМ відзначали зниження якості життя внаслідок ХБС.

Ефективна терапія ТДР повинна включати як фармакотерапію, так і різні методи психотерапії. Тому в даному дослідженні ми застосували наступну модель фармакотерапії: антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), атипові нейролептики (одночасно блокують дофамінові рецептори 2 типу і серотонінові рецептори 2А) та анксиолітики бензодіазепінового ряду протягом 3-4 міс. Деякі пацієнти продовжували прийом антидепресантів до 7 міс. Паралельно хворі відвідували сеанси когнітивно-поведінкової

або тілесно-орієнтованої терапії як мінімум 1 раз на тиждень. Зазвичай когнітивно-поведінкова терапія проводилася в індивідуальному режимі впродовж 3-4 міс.

Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олена Олександровна Хаустова охарактеризувала особливості поведінки у пацієнтів із ХБС.

— Майже 20% дорослого населення Європи страждають від ХБС, середня тривалість якого становить 7 років. При цьому дві третини хворих повідомляють про неефективність різних груп аналгетиків.

На сьогодні біль розглядається з точки зору його біопсихосоціокультурної моделі. Біль є не просто результатом пошкодження тих чи інших структур нервової системи, а відображенням безперервної двосторонньої взаємодії біомедичних (логікалізація, інтенсивність, тривалість болю), психогенетичних (тригрова, депресія, установки, допінг-стратегії) і соціокультурних (статус, вік, сімейний стан, особливості виховання, етнічна приналежність) факторів. Саме тому лікування має бути спрямоване не тільки на фізичні аспекти, а й на когнітивні, емоційні та поведінкові фактори, пов'язані з ХБС (Turk D.C., 2001).



У формуванні ХБС важливу роль відіграють когнітивні фактори (уявлення й установки хворого щодо болю, його очікування від лікування). Якщо біль інтерпретується пацієнтом як сигнал про постійне пошкодження тканини (а не як результат реальної проблеми, яку можна вирішити), то це призводить до порушення поведінки і дезадаптації. Хворі з ХБС, які вважають його «незрозумілою таємницею», демонструють одночасно високий рівень психологічного стресу і низьку прихильність до лікування.

Виділяють такі основні ознаки ХБС: 1) увага пацієнта постійно прикута до болю; 2) скарги на біль мають постійний характер; 3) хворий драматизує болюві відчуття, наочно їх демонструючи; 4) прийом великої кількості різних ЛЗ; 5) часте звернення по медичну допомогу; 6) погіршення сімейних стосунків (Lefkowitz M., 2003).

Відомо, що між депресією та ХБС існує причинно-наслідковий зв'язок. З одного боку, депресія передує розвитку ХБС, а з іншого — є його наслідком. Це обумовлено спільними патофізіологічними механізмами розвитку болю і депресії, зокрема перехрестом низких нейронних шляхів емоцій та болю. Біль може спричинити зміни, які призводять до нового епізоду депресивного розладу внаслідок дисрегуляції симпатоадреналової системи. Тому, безперечно, поєднання болю з депресією зумовлює посилення тривожної симптоматики.

Необхідно пам'ятати, що депресія та СП мають певні спільні симптоми, зокрема головний біль, запаморочення, люмбалгії, слабкість, біль у грудях та животі, артраплії та мі

Біологічна терапія в ліченні ЮРА: як забезпечити її непреривність в Україні?

По матеріалам науково-практическої конференції «Преемінентність біологічної терапії: від дітей до дорослих. Решення неотложних проблем в Україні» (16 жовтня, м. Київ)

Основними целями лічення ювенильного ідиопатичного артрита (ЮРА) є досягнення клініческої ремісії та улучшення прогноза життя пацієнтів. О тім, яку роль в досягненні цих цілей іграє біологічна терапія, розповіли в ході своїх виступлень українські учени-ревматологи.

Доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національної медичній академії постдипломного образування ім. П.Л. Шупика Татьяна Викторовна Марушко открыла конференцію докладом «Система оказания помощи при ЮРА в Украине: достижения и перспективы».

— Всего в Украине наблюдаются 2 218 детей с ЮРА — это дети, которые не могут вести обычный для их сверстников образ жизни. Боль, ограничение подвижности, столь необходимой детям, психологическая дезадаптация обуславливают большое количество проблем, с которыми предстоит бороться на протяжении многих лет маленьким пациентам и их родителям. Задача государства — обеспечить доступность для пациентов с ЮРА современных методов терапии, эффективность которых доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. Задача врачей — действовать в соответствии с принципами персонифицированного подхода к лечению, учитывая индивидуальные особенности больного и направленного на минимизацию риска развития побочных эффектов и достижение максимального клинического результата.

Следует отметить, что в Украине ЮРА включен в список редких (орфанных) заболеваний, наряду с болезнью Рейтера, синдромом Фелти, синдромом Стилла у взрослых и псориатичекою артропатиєю. Постановление Кабінета Міністрів України № 160 від 31 березня 2015 р. передбачає постійне та безплатне обеспечення граждан, які страдають редкими захворюваннями, лекарственними засобами, закупленними за рахунок коштів місцевих та державного бюджетів.

Алгоритм лічення ЮРА включає декілька послідовельних принципів:

- як можна раніше почати терапію (в перші 3 місяці), щоби попередити розвиток необратимих змін в суглобах;

- використовувати стратегію лічення до досягнення цілі (treat to target) — до наступлення ремісії в перші 6 місяці терапії. Лічення до досягнення цілі передбачає поетапну коректировку терапії з зміненням дози препарату або його заміні;

- в тому разі, коли ціль не досягнута на фоні базисної терапії (метотрексат) або же пацієнт ізначально має погані прогноз, слід переходити до біологічної терапії;

- рекомендується індивідуальний підхід до кожного пацієнта та обрання оптимального препарату в конкретній ситуації.

Получені доказательства ефективності біологічних препаратів, в частності інгибиторів фактора некро-за опухолі (ФНО), та їх внедрення в клінічну практику дозволило переходити на більш високий рівень лічення пацієнтів з ЮРА, у яких быває складно досягти головної цілі лічення путем використання базисних болезнь-модифікуючих протиревматических препаратів (БМПП), учиючи багатообразіє проявленій захворювання.

Согласно Уніфікованому клінічному протоколу медичній допомоги дітям (Приказ МЗ України № 823 від 22.10.2012 р.) больним ЮРА інгибитори ФНО назначаються:

- при високій активності захворювання; при недостаточної ефективності як мінімум двох синтетических БМПП в течію 6 місяці лічення (включая метотрексат, якщо немає протипоказань), назначавшихся в оптимальних дозах при відсутності значительної токсичності, яка обмежує дози та тривалість терапії (уровень доказательств В);

- при прогресуючому течію ревматоїдного увеїту;
- для лічення ЮРА у дітей в комбінації з метотрексатом або в монотерапії в разі непереносимості або нецелесообразності терапії метотрексатом.

Лічення інгибиторами ФНО може бути продовжено >6 місяців тільки при досягненні ремісії або мінімальної активності захворювання. В разі відсутності адекватної

ефективності довготривалої терапії інгибитором ФНО препарат замінюється (уровень доказательств В). Замена одного інгибитору ФНО на інший може проводитися лише при умовах розвитку побочних реакцій на фоні приема попереднього препарату або при втраті досягнутого ефекту, що вимагає детального обосновання та згоди пацієнта (уровень доказательств В).

Продовження терапії метотрексатом після початку лічення інгибитором ФНО рекомендовано пацієнтам, які раніше мали частичний предшествуючий клініческий результат на метотрексат (уровень доказательств В).

В разі неадекватної терапії слід розглясти питання про переход на інший біологічний препарат або розглядати альтернативні лічебні стратегії. Существуют доказательства того, что в случаях неэффективности лечения первым биологическим препаратом его замена на другой может быть успешной. После отмены предшествующего биологического препарата необходим период вымыивания перед началом терапии вторым препаратом. Точные правила не определены, однако есть основания полагать, что минимальный период ожидания после отмены составляет 3 недели для этанерцепта, 4 недели — для тоцилизумаба и 8 недель — для адалимумаба и инфликсимаба.

Сокращение объема или отмена биологической терапии могут быть осуществлены при достижении стойкой ремиссии в течение более чем 24 мес. Согласно результатам исследования Wallace и соавт критериями клинической ремиссии заболевания являются: отсутствие суставов с активным артритом, лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной спленомегалии, ассоциированных с ЮРА, увеита; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах нормы или неассоциированное с ЮРА повышение данных показателей; результат по PGA, указывающий на отсутствие активности заболевания и продолжительность утренней скованности <15 мин.

Профессор Т.В. Марушко отметила, что биологическую терапию у пациентов с ЮРА следует проводить с учетом графика плановой вакцинации, наличия инфекционных заболеваний, плановых оперативных вмешательств и других факторов.

Одним из важных аспектов ведения пациентов с ЮРА является вакцинация. Как известно, иммунный ответ на вакцинацию у детей с ревматологическими заболеваниями может быть снижен. В связи с этим у таких пациентов, получающих кортикостероиды, БМПП и/или інгибитори ФНО, могут быть использованы неживые вакцины. От применения живых ослабленных вакцин у больных, получающих высокие дозы базисных БМПП, кортикостероидов или биологические препараты, рекомендуется воздержаться (M. Heijstek et al., 2011).

Согласно Приказу МЗ України № 551 від 11.08.2014 р. «Об усвоєнні проведення профілактических прививок в Україні» план вакцинации должен быть обновлен перед началом использования биологических препаратов. Решение о введении дополнительных вакцин принимается в индивидуальном порядке. Введение живых ослабленных вакцин не должно осуществляться во время проведения биологической терапии и не позднее, чем за 1 мес до ее начала. По данным N. Mozaffarian и соавт. (2013), пациенты с ЮРА, получающие адалимумаб, могут быть безопасно рутинно иммунизированы инактивированными вакцинами, включая противогриппозную.

В случае выполнения плановых оперативных вмешательств биологическую терапию следует временно приостановить с целью снижения риска развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Профессор Т.В. Марушко сообщила, что в Украине уже накоплен ценный опыт применения биологических препаратов в лечении пациентов с ЮРА. Например, в течение 6 лет украинские врачи используют ингибитор ФНО адалимумаб (Хумира), який помог пациентам с ЮРА вернуться к активному образу життя, регулярно посещать заняття в общеобразовательних школах та забути про постійну болю. В Києві адалимумаб отримали 28 дітей з ЮРА, та 4 з них препарат отменен в зв'язку з досягненiem стойкої клініко-лабораторної ремісії.

Результати лічення біологічними препаратами, про демонстровані в реальній практиці, позволяють надіятись, що державство та органи місцевого самоуправління найдуть можливості для обсяження українських дітей з ЮРА цими ефективними сучасними лекарственними засобами.

Доктор медичних наук, професор Ірина Юрьевна Головач (Клінічна більниця «Феофанія» Государственного управління делами, м. Київ) виступила з докладом, посвященим питанням іммуногенності та безпеки біологічної терапії.

— Внедрення біологічної терапії в клінічну практику сприяло досягненню клініческої ремісії або низької активності у найбільш складних ревматологіческих пацієнтів та являється настоящим спасенням для больних з непереносимістю або неефективністю БМПП. Однак і в області біологічної терапії существует ряд проблем, одна з яких — недостаточна ефективність в контролі захворювання в деяких випадках (первинна та вторинна неефективність).

Дані, отримані при дослідженнях цієї проблеми, протирічливі та не дозволяють зробити однозначних висновків про те, які фактори в більшій ступені впливають на ефективність біологічної терапії.

В датському реєстрі біологічної терапії з участюм більше 2 тис. пацієнтів з РА вперше напрямую порівняли результати терапії різними інгибиторами ФНО на протяжні 8 років. Согласно отриманим даним між різними представителями груп може існувати значительна розніца в частоті досягнення ремісії та відповіді на терапію. Так, відсутність відповіді на терапію по критеріям EULAR через 6 та 12 місяців було зафіксовано у 29 та 21% пацієнтів, отримавши інфліксимаб, та у 15 та 12% — отримавши адалимумаб (M.L. Hetland, 2010). Однак в дослідженні Kriegeit et al. (2012) не обнаружено статистично значимої розніци в исходах у пацієнтів, які отримали адалимумаб та этанерцепт.

Проблема неефективності біологічної терапії сучасній дослідженням. Сучасні дослідження відзначають величезне увагу на іммуногенності, тобто спроможності препаратів створювати антитіла. Іммуногенність — спроможність антигена викликати іммунний відповідь незалежно від його іммунної специфічності або способність антигена обумовлювати специфічний іммунний відповідь з розвитком іммунітета. Іммуногенність обладають всі біологічні препарати, які використовуються в ревматології. В частності, описано синтез антитіл в відповідь на введення як інгибиторів ФНО (інфліксимаб, адалимумаб, голімумаб), так і рекомбінантних гібридних молекул (этанерцепт та не зареєстрований в Україні абатацепт). В то ж часі степінь іммуногенності у різних препаратів різна та залежить не тільки від властивостей молекули антигена, але і від способа введення в організм, додаткових засобів.

Іммунний відповідь на біологічні препарати — ображення антитіл — може впливати на їх ефективність та переносимість, включаючи розвиток інфузійних реакцій, гіперчувствительності, відсутність відповіді на лікування. Поэтому значення антитіл в зниженні ефективності біологічної терапії продовжує досліджуватися та являється предметом дискусій. Достаточно остро стоїть питання, наскільки важна роль антитіл до препарату в реальній клінічній практиці.

В 2011 році були опубліковані результати проспективного дослідження (Barrett et al., 2011), цілью якого було дослідити вплив антитіл до адалимумабу на клінічний відповідь у пацієнтів з РА. Период наблюдення становив 3 роки. В ході дослідження у 28% учасників були виявлені антитіла до адалимумабу (AA). При цьому у AA-позитивних пацієнтів помічена більш низька концентрація адалимумаба в сироватці крові, ніж у AA-негативних.

AA-позитивні пацієнти реже досягають низької активності захворювання та/або клініческої ремісії в порівнянні з AA-негативними. Крім того, больні з AA+ частіше вибивають з дослідження по причині



неэффективности терапии. Несмотря на то что АА-негативные пациенты имели более высокий шанс получения хорошего ответа на лечение, часть АА-позитивных больных также достигали ремиссии и/или низкой активности заболевания. Установлено, что влияние на клинический ответ оказывали не только титры АА, но в первую очередь сывороточная концентрация. Однако нельзя объяснить неэффективность биологических препаратов исключительно этими двумя причинами. Так, только 51% пациентов из числа прекративших терапию по причине ее неэффективности были АА-позитивными. В работе C. Bandres (2015) подчеркивается, что концентрация препарата в сыворотке крови также не является единственной причиной неэффективности биологической терапии: так, среди 58% пациентов с РА, псориатическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилоартритом (АС), не отвавивших на лечение адалимумабом, у 44% достигнута терапевтическая концентрация препарата в крови; из 42% пациентов, не отвавивших на лечение этанерцептом, у 42% также отмечалось достижение терапевтической концентрации препарата в крови. Таким образом, образование антител к биологическим препаратам и проблема иммуногенности – не единственный фактор в возникновении первичной и вторичной неэффективности терапии.

Важным вопросом также является переключение с одного биологического препарата на другой в случае неэффективности проводимого лечения. Так, в ходе исследования, в рамках которого больные РА получали этанерцепт после предшествовавшей терапии адалимумабом, было установлено, что АА-позитивные пациенты имели лучший клинический ответ при назначении в последующем другого блокатора ФНО по сравнению с больными РА без АА. Следовательно, определение иммуногенности может быть важным при принятии решения о «переключении» пациента с одного биологического препарата на другой в рамках персональной схемы лечения (Jemnitsky et al., 2011).

В настоящее время изучается влияние БМПП на эффективность лечения биологическими препаратами.

В работах C.L. Krieckaert (2012) и Van Schouwenburg (2013) отмечено, что метотрексат дозозависимо снижает образование антител при применении биологических препаратов (адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб) у пациентов с РА, ПсА, псориазом, болезнью Крона: чем более высокие дозы метотрексата применяли, тем ниже был титр антител.

В исследовании CONCERTO было показано, что повышение доз метотрексата, использовавшегося в комбинированной терапии с постоянной дозой адалимумаба (40 мг), способствовало увеличению количества пациентов, достигших полного контроля заболевания по DAS28. Установлено также, что средняя устойчивая концентрация адалимумаба повышалась с увеличением дозы метотрексата до 10 мг. При использовании дозировок метотрексата 10 и 20 мг разницы между концентрациями адалимумаба не наблюдалось (Burmester et al., 2014). Результаты исследования CONCERTO свидетельствуют о достоверной связи между увеличением дозы метотрексата и повышением частоты достижения полного контроля заболевания.

Следует также отметить, что комбинированное применение ингибиторов ФНО с БМПП позволяет снизить риск развития серопозитивного РА на 68%. Использование комбинации биологических препаратов с кортикостероидами не оказывает достоверного влияния на образование антител (J.R. Maneiro et al., 2013).

На основании имеющихся на сегодня данных, полученных в области изучения факторов, влияющих на эффективность биологической терапии, можно сделать следующие выводы.

– Применение ингибиторов ФНО может быть сопряжено с формированием антител к этим препаратам. Иммуногенность является характерным свойством всех биологических препаратов, однако не всегда служит причиной снижения эффективности биологической терапии, особенно при невысоком титре антител.

– Концентрация биологических препаратов в крови в большей степени коррелирует с клинической эффективностью терапии, чем уровень антител.

– У некоторых пациентов неэффективность биологической терапии не связана ни с наличием антител, ни с концентрацией препарата в крови. Кроме того, назначение метотрексата позволяет уменьшить образование антител к биологическим препаратам, что было подтверждено результатами исследования CONCERTO.

Еще один важный аспект, которому сегодня уделяется большое внимание, – безопасность биологической терапии и возможные отличия между биологическими препаратами в отношении частоты развития побочных эффектов. С целью сравнения нежелательных эффектов 9 биологических препаратов (в том числе 5 ингибиторов ФНО) Singh и соавт. (2011) провели крупный метаанализ результатов 160 рандомизированных клинических исследований (почти 48 тыс. пациентов) и 46 расширенных

исследований (почти 12 тыс. участников) из баз данных Cochran, MEDLINE, EMBASE. В качестве методов сравнения использовались: сравнение всех биологических препаратов с контрольной группой, непрямые сравнения отдельных агентов друг с другом, сравнение отдельных препаратов с контрольной группой и анализ по подгруппам.

Результаты индивидуального сравнения биологических препаратов с контролем показали, что для инфликсимаба характерны в целом большее количество случаев развития нежелательных явлений (НЯ) и большая частота отмены в связи с НЯ. Для цертолизумаба достоверно более высоким оказался риск развития НЯ и серьезных инфекций; последнее было характерно и для анакинры. Для остальных биологических препаратов разница с контролем была недостоверной.

При сравнении биологических препаратов друг с другом (непрямой метод) оказалось, что для цертолизумаба характерен более высокий риск возникновения НЯ по сравнению с адалимумабом; применение инфликсимаба ассоциируется с достоверно большим риском отмены по причине развития НЯ, чем использование адалимумаба, абатантата, этанерцепта. Применение ритуксимаба ассоциировалось с достоверно большим риском отмены по сравнению с терапией адалимумабом.

Интересно, что у пациентов, получавших биологические препараты в комбинации с метотрексатом, отмечался меньший риск выбывания из исследования по сравнению с больными, принимавшими другие БМПП. Риск выбывания из исследования по причине развития НЯ у пациентов, не получавших БМПП, достоверно не отличался от показателя группы контроля.

Авторы метаанализа сделали вывод, что использование некоторых биологических препаратов ассоциируется с достоверно более высоким риском определенных нежелательных исходов по сравнению с контролем, однако данную информацию следует трактовать с осторожностью. В связи с этим существует необходимость в получении данных относительно долговременной безопасности биологической терапии, а также результатов сравнений безопасности применения конкретных биологических препаратов.

В настоящее время мы располагаем только данными непрямых сравнений, согласно которым общая частота серьезных инфекций сопоставима с таковой при применении различных биологических препаратов (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, тоцилизумаб), но наиболее высокая частота госпитализаций по поводу инфекций отмечается для ритуксимаба, инфликсимаба, этанерцепта (Hulfeng et al., 2013). Для пациентов, получающих ингибиторы ФНО, характерна более низкая частота рецидивирующих инфекций по сравнению с другими биологическими препаратами, тогда как внутри группы ингибиторов ФНО этот показатель достоверно не отличался (N.A. Accortt et al., 2014). Также не отмечается достоверной разницы в частоте развития активного туберкулеза при использовании различных ингибиторов ФНО (регистры BIOBADASTER, LORHEN).

Главный научный сотрудник отдела некоронарных заболеваний сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Борткевич посвятил свое выступление вопросам применения биосимилляров в клинической практике.

– Биосимилляры, синтезируемые путем сложного технологического процесса, хотя и подобны референтным препаратам, однако имеют и существенные отличия. При создании оригинального препарата и биосимилляра используют различные технологии образования белка и процессы очистки полученных молекул. В руководствах таких регуляторных органов, как Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), указывается, что процесс создания биосимилляра отличается от производства инновационного препарата.

Не всегда имеется и достаточное количество убедительных данных о сопоставимости качества, эффективности и безопасности биосимилляра с аналогичными характеристиками референтного препарата для признания биоподобия биосимилляра. Существующие различия в доказательной базе ставят под вопрос возможность экстраполяции показаний референтного продукта на биоподобный.

Согласно определениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и FDA биосимилляры представляют собой препараты, которые «крайне сходны» с референтными биологическими агентами в соответствии с представленными данными по эффективности и безопасности.

Таким образом, в отличие от генерика, активный компонент биосимилляра не идентичен, а крайне схож с референтным биопрепаратором. Создание точной копии референтного препарата невозможно ввиду различий в клетках-хозяевах и производственном процессе. С учетом этого биосимилляр и референтный препарат должны иметь различные названия. Следует также отметить, что требования к регистрационному dossier биосимилляра аналогичны таковым для референтного препарата.

Большинство национальных регуляторных органов в странах ЕС, США, Канаде, Японии и Австралии либо не поддерживают полную взаимозаменяемость биосимилляра и референтного препарата, либо еще не сформулировали четких рекомендаций на этот счет. Поэтому вопрос взаимозаменяемости остается открытым. На данный момент неизвестно даже то, каким образом можно обеспечить взаимозаменяемость биосимилляра и референтного средства в клинических условиях, а сами исследования замены препаратов сопряжены не только с техническими, но и с этическими трудностями. Необходима также разработка четких научных критериев для оценки возможности экстраполяции показаний референтного препарата на биосимилляр при регистрации.

Таким образом, только лечащий врач, тщательно оценивший клинический ответ пациента на утвержденный биологический препарат, должен принимать решение об изменении режима лечения. В ходе принятия такого решения необходимо учитывать следующие отличия биологических препаратов от обычных лекарственных средств.

- Биопрепараты намного сложнее обычных препаратов, синтезируемых химическим путем, и минимальные изменения в производственном процессе могут изменить конечный продукт.

- Биосимилляры не являются генериками биопрепаратов. Они крайне схожи, но не абсолютно идентичны референтным препаратам.

- Вопросы регистрации, наименования, объема необходимых исследований, автоматической замены препарата и экстраполяции показаний сложны, а нормативные акты, регламентирующие применение биосимилляров, в настоящее время претерпевают изменения.

Кандидат медицинских наук Ярина Евгеньевна Бойко (Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов) сделала краткий обзор данных из украинского регистра пациентов с ЮРА, которые получают биологическую терапию.

Основной задачей регистров, включающих данные пациентов с ЮРА, является изучение эффективности и возможных побочных реакций на фоне применения биологических препаратов. Данные регистров помогают определить прогностические факторы течения заболевания, прогнозировать сроки наступления ремиссии и риск развития обострений, а также изучить долгосрочные результаты терапии и качество жизни пациентов с ЮРА.

Преимущества регистров состоят в том, что они позволяют систематизировать и обобщить данные, основанные на изучении большой когорты пациентов с ЮРА, а также учитывать национальные и этнические особенности проведения биологической терапии у таких больных.

В мире существует множество национальных регистров пациентов с ЮРА – получающих биологическую терапию, с длительным наблюдением, с впервые диагностированным ЮРА и других. По данным наиболее крупного регистра BIKER (Германия), при раннем получении биологических препаратов (в первые 12 мес от появления симптомов) состояние неактивного заболевания достигается у 39% пациентов с ЮРА по сравнению с 14% при позднем использовании на момент перехода больных под наблюдение «взрослого» ревматолога (G. Horneff et al., 2014).

По инициативе Ассоциации ревматологов Украины в 2014 г. был создан украинский регистр пациентов с ЮРА, которые получают биологические препараты: адалимумаб, тоцилизумаб, этанерцепт. Таких больных в Украине 300 человек, из них 141 пациент с ЮРА включен в регистр. Недавно в рамках регистра были получены первые обоснованные результаты в отношении эффективности биологической терапии в лечении тяжелого ЮРА. Доля пациентов с неактивным заболеванием (JADAS 27≤1) увеличилась до 20% на 3-м визите к врачу (против 4% на визите 0).

Кроме того, регистр пациентов с ЮРА, получающих биологическую терапию, предоставил возможность продолжить опыт сотрудничества детских ревматологов Украины во время работы над ним. Функционирование данного регистра – это также возможность осуществления анализа и мониторинга эффективности и развития неблагоприятных реакций у пациентов с ЮРА в Украине.

Продолжение на стр. 58.

І.І. Князькова, д.м.н., професор, **Л.В. Шаповалова**, Харківський національний медичний університет

Діагностика подагри: рекомендації і клініческа практика

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развитием в связи с этим воспаления, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами. Это заболевание наиболее часто встречается в популяции взрослых людей, приводит к снижению трудоспособности и ассоциируется с ухудшением качества жизни. Кроме того, подагра может обуславливать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти пациентов с этим заболеванием. Так, в исследовании, включавшем 61 527 человек, отмечена связь подагры с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности.

По данным популяционных исследований, распространенность подагры составляет от 1 до 4%. В США она достигает 3,9% среди взрослого населения (8,3 млн человек). Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении в последние десятилетия распространенности подагры, что связано с изменениями пищевого рациона, образа жизни, увеличением продолжительности жизни. В исследовании С. Куо и соавт. отмечено, что распространенность подагры в Великобритании в 2012 г. составила 2,49%, а количество вновь выявленных случаев заболевания – 1,77 на 1 тыс. населения, что на 63,9 и 29,6% превышало показатели 1997 г. Частота этой патологии, некогда известной как «болезнь королей», возрастает не только в странах с высоким уровнем жизни, но и в регионах, где ранее подагра считалась достаточно редким заболеванием.

Традиционно полагают, что подагра преимущественно поражает мужчин старше 45 лет. Однако современная тенденция отображает снижение возраста дебюта заболевания и увеличение частоты случаев подагры среди женщин. В исследовании NHANES продемонстрировано, что распространенность подагры у женщин в США возросла до 2%, составив 2,2 млн. Отмечено, что дебют подагрического артрита у женщин наступает в среднем на 10 лет позже по сравнению с мужчинами. Среди возможных причин полового диморфизма предполагается влияние эстрогенов, оказывающих выраженное урико-зурическое действие; после наступления менопаузы этот эффект теряется. В ряде исследований отмечено, что у большинства женщин начало подагры наблюдается в период постменопаузы. В то же время половые различия в частоте встречаемости заболевания практически нивелируются в пожилом и старческом возрасте.

Клініческий случай поздній діагностики подагри

Пациент Н., 64 лет, поступил в ревматологическое отделение городской больницы № 28 г. Харькова в ноябре 2014 г. с жалобами на боль и отечность в суставах кистей, стоп, локтевых, коленных и голеностопных суставах, ограничение их подвижности, эпизоды субфебрилитета, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в 56 лет впервые появилась боль в I плюснефаланговых суставах, отечность и ограничение их подвижности, постепенно присоединилась боль в суставах кистей, стоп, коленных, локтевых, деформации и ограничение подвижности, участились приступы обострений артрита, через несколько лет образовались тофусы на конечностях. Обострения участились до 4-5 раз в год. Лечился самостоятельно: диклофенак, мази, растирки, к врачу не обращался. Беспуриновую диету не соблюдал. 3 недели назад вновь усилились боль и отечность в суставах, повысилась температура до 38°C, вызвал на дом участкового врача. Лечился амбулаторно: диклофенак натрия, аллопуринол – без эффекта.

Дані об'єктивного дослідження при постусленні: общее состояние средней тяжести обусловлено суставным статусом.

Сознание ясное, питание достаточное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы – без уплотнений. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тутории расширены влево на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Сердце – деятельность ритмичная, ослаблен I тон на верхушке, акцент II тона на аорте. Частота сердечных сокращений (ЧСС) = Пс 76 уд/мин. Уровень артериального давления (АД) 170/110 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул и моча в норме. Деформация и отечность суставов кистей, склонность контуров суставов стоп, деформация I плюснефаланговых суставов, тофусы над локтевыми суставами, пальцами кистей, деформация коленных суставов по типу «трилистника», болезненность при пальпации суставов, хруст в них при движении. Сгибание в коленных суставах <90°, разгибание в них <170°. При ходьбе хромает.

Дані допоміжних методів дослідження: в крови при поступлении – эритроциты $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 148 г/л, ЦП 0,93, лейкоциты $7,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 2%, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 68%, лимфоциты 22%, моноциты 4%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 27 мм/ч, С-реактивный белок 24 мг/мл, глюкоза 4,8 ммоль/л, общий белок 76 г/л, аспартатаминотрансфераза 26, аланинаминотрансфераза 11 ед/л, сиаловые кислоты 2,95 (норма 1,8-2,7 ммоль/л), общий холестерин 5,2 ммоль/л мочевина 4,5 ммоль/л, креатинин 111 мкмоль/л, мочевая кислота 535,0 мкмоль/л.

В моче: цвет светло-желтый, удельный вес 1017, прозрачность умеренная, реакция сл. кислая, белок, глюкоза, ацетон не найдены, лейкоциты 2-4 в п/зр, эритроциты и соли не обнаружены, слизь – умеренное количество.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74 в минуту, гипертрофия левого желудочка, нарушение внутрижелудочковой проводимости. Диффузные нарушения процессов реполяризации.

Ро-грамма стоп в прямой проекции. Заключение. Подагрический артрит III ст.

Ро-грамма кистей в прямой проекции. Заключение. Подагрический артрит мелких суставов кистей и лучезапястного сустава справа III-IV ст.

Ро-грамма коленных суставов в 2 проекциях. Заключение: артрит коленных суставов III ст.

С учетом перечисленных данных был поставлен клинический диагноз: подагра, обострение хронического подагрического полиартрита, с преимущественным поражением суставов кистей, Ро-изменения III-IV ст., стоп, Ро-изменения III-IV ст., коленных суставов, Ро-изменения III ст., голеностопных, локтевых суставов в сочетании с полиостеоартрозом, ФН II ст. Подагрические

тофусы в области локтевых суставов и кистей. Подагрическая нефропатия: нефролитиаз, хроническая почечная недостаточность (ХПН) 0 ст. Симптоматическая артериальная гипертензия III ст. Риск 4.

В стационаре назначено: мелоксикам, аллопуринол, толперизон, лосартан, нифедипин пролонгированного действия, витамины группы В, реосорбилакт, ФТЛ, ЛФК.

На фоне проводимой терапии уменьшились боль и отечность в суставах, стабилизировалось АД.

Рекомендовано: диспансерное наблюдение ревматолога, диета с ограничением пуринов, аллопуринол 0,1 г/сут длительно под контролем уровня эозинофилов, мочевой кислоты, при боли мелоксикам 15 мг/сут 7-10 дней, лосартан 50 мг/сут под контролем уровня АД, ФТЛ, ЛФК.

Данный клинический пример демонстрирует несвоевременную диагностику подагры (позднее обращение пациента).

Діагностика подагри в реальній клініческій практиці

Облигатным фактором риска развития подагры является стойкая гиперурикемия, то есть повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового (уратного) обмена, образующимся в результате ферментативного окисления ксантина под действием ксантинооксидазы. В организме человека более 98% мочевой кислоты преобразуется в мононатриевый урат, по содержанию которого определяется концентрация мочевой кислоты. Общий уратный баланс организма может быть нарушен в результате либо повышенного поступления или синтеза пуринов с последующей повышенной почечной экскрецией уратов и вторичной задержкой их при недостаточности этой функции почек, либо первичных поражений тех функций почек, которые обуславливают экскрецию уратов. Гиперурикемии считается содержание мочевой кислоты в сыворотке крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл).

Целесообразно рассмотреть при клиническом обследовании и при выявлении оценить следующие коморбидные состояния (уровень доказательств С для всех):

- ожирение, особенности питания;
- избыточное употребление алкоголя;
- метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия, модифицируемые факторы риска ишемической болезни сердца или инсульта;
- препараты, увеличивающие уровень уратов в сыворотке крови;
- мочекаменная болезнь в анамнезе;
- патология почек (glomerulonefritis, или интерстициальный нефрит, в частности анальгетическая нефропатия, поликистоз почек);
- в некоторых случаях семейная предрасположенность или приобретенные причины гиперпродукции мочевой кислоты (в частности, врожденный дефект пуринового обмена, или псориаз, миелопролиферативные или лимфопролиферативные заболевания соответственно);
- свинцовая интоксикация.



І.І. Князькова

Особое место среди причин гиперурикемии занимают лекарственные препараты, о чем следует помнить при опросе пациентов.

К лекарственным средствам, повышающим содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, относятся диуретики (петлевые и тиазидные), филграстим, β-адреноблокаторы, рибавирин, интерферон, ацетилсалициловая кислота в малых дозах, ритонавир, пиразинамид, этамбутол, дарунавир, никотиновая кислота, ниацин, диданозин, молочная кислота, ритуксимаб, циклоспорин, базиликсимаб, такролимус, терипаратид, фруктоза, ксилитол, теофилин, сиденafil, леводопа, диазоксид, цитотоксические агенты.

Клініческа презентація

Г.А. Захарыин представил следующее описание потенциального больного подагри: «Человек лет под 40, хорошего сложения, излишнего питания и с хорошим пищеварением, хорошо кушающий и телесно недеятельный, давно уже замечающий у себя красную мочу, словом, кандидат на подагру, но не представляющий еще ни единого местного ее симптома».

Основными клиническими проявлениями подагри являются:

- рецидивирующие атаки острого артрита;
 - накопление кристаллов уратов в тканях с образованием тофусов;
 - нефролитиаз;
 - подагрическая нефропатия.
- Стадії течения подагри включають:**
- острый подагрический артрит;
 - периоды между приступами подагрического артрита (межприступная подагра);
 - хроническая тофусная подагра.

Острый подагрический артрит

Основным клиническим проявлением, позволяющим заподозрить подагру, является острый артрит. Приступ резчайшей нарастающей боли в суставе и воспаление, которые достигают максимума в течение 6-12 ч, особенно сопровождающиеся эритемой, высокоподозрительны в отношении микрокристаллического воспаления, хотя и не специфичны для подагры. В 50-80% случаев острая атака возникает внезапно на фоне полного здоровья через несколько лет бессимптомной гиперурикемии. Приступ, как правило, манифестирует в ночное время или в утренние часы. Интенсивность болевого синдрома делает невозможными движения в воспаленном суставе. Причем даже легкое прикосновение вызывает усиление боли. Для первого приступа подагры у мужчин характерен

Продолжение на стр. 60.

І.І. Князькова, д.м.н., професор,
Л.В. Шаповалова, Харківський національний медичний університет

Діагностика подагри: рекомендації і клініческа практика

Продовження. Начало на стр. 59.

моноартріт з преімущественным поражением суставов стопы: большого пальца, плюснефаланговых, предплюсневых и др. Реже отмечается воспаление лучезапястных, локтевых суставов и очень редко вовлекаются плечевые и тазобедренные. У женщин часто отмечаются олиго- или полиартриты, примерно у 1/3 больных с вовлечением суставов кисти. В пожилом возрасте приступы подагры протекают менее остро, нередко наблюдается начало заболевания по типу олиго- или даже полиартрита. Ускорить или спровоцировать подагрический кризис может целый ряд факторов: физические перегрузки, травма, в том числе хирургическая, эпизоды переедания, резкой потери жидкости (воздействие жаркого климата, сауны), употребление алкоголя, прием лекарств (главным образом диуретиков, цитостатиков), острыя общая инфекция, инфаркт миокарда, стресс. Во время приступа обычно отмечаются увеличение СОЭ, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня сиаловых кислот в крови, серомукоид, фибрин, резко возрастает уровень С-реактивного белка. Характерной особенностью острого подагрического артрита является обратное развитие всех симптомов (в течение нескольких дней, как правило, без каких-либо остаточных явлений) и отсутствие симптомов между приступами до развития хронического подагрического артрита.

В начале болезни наблюдаются длительные **межприступные промежутки**. У 60-80% больных повторный приступ развивается уже в течение первого года. В дальнейшем заболевание неуклонно прогрессирует, вовлекая все большее количество суставов. Трудности в диагностике возникают, когда типичные острые суставные проявления появляются поздно или перестают носить характер острых атак (хронические подагрические артриты, которые свойственна неполная ремиссия).

Хроническая тофусная подагра характеризуется формированием тофусов, как подкожных, так и внутрикостных (часто множественных), развитием хронического артрита с появлением стойких деформаций суставов и поражением почек, мочекаменной болезни.

Подагрические узлы, содержащие ураты, окруженные соединительной тканью (тофусы), как правило, возникают при длительности заболевания более 5 лет и высоком неконтролируемом уровне гиперурикемии. Преимущественно они располагаются на ушных раковинах, локтях, в бурсах локтевых суставов, на стопах, пальцах кистей, разгибательной поверхности предплечий, бедер, голеней, на лбу, в области хрящевой перегородки носа. Возможно истончение кожи над тофусом с образованием свищей, из которых spontанно выделяется пастообразная белая масса. Наряду с этим выявляются и другие характерные рентгенологические признаки (эррозивные изменения костных частей суставов), входящие в перечень критерии подагры, предложенный Американской асоціацією ревматологів (см. ниже).

Помимо поражения почек возможно вовлечение в процесс сердца, нервной системы, вероятны и сопутствующие артериальная гипертония, ожирение, дерматозы, мигрени. Такой взгляд на подагру как на системное заболевание был известен и раньше, поскольку отложение уратов всегда признавалось условием развития висцеральных изменений. Так, описаны случаи отложения кристаллов в костной ткани позвонков с симптомом сдавления спинного мозга и развитием соответствующей неврологической симптоматики.

При подозрении на подагру схема обследования пациента включает:

- осмотр, в частности оценку суставного статуса, измерение артериального давления;
- антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность талии и бедер, их соотношение);
- социальный анамнез (особенности питания и образа жизни);
- выявление семейной предрасположенности к подагрическому артриту, артериальной гипертензии, ожирению, сахарному диабету, ишемической болезни сердца;
- определение биохимических показателей: уровня мочевой кислоты в крови, мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, глюкозы крови натощак, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, исследование липидного профиля (уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности);
- проведение ЭКГ, эхокардиографии.

Скорость клубочковой фильтрации является одним из основных показателей, который учитывают как при выборе противовоспалительной терапии, так и при мониторинге антигиперурикемической терапии.

Золотым стандартом диагностики подагры является обнаружение **кристаллов моноурата натрия** методом поляризационной микроскопии. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2006) определенный диагноз подагры ставится при обнаружении кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости. Именно поэтому при подозрении на подагру в момент артрита необходимо провести пунктацию пораженного сустава с исследованием синовиальной жидкости с помощью световой или поляризационной микроскопии. Причем кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости обнаруживаются и в межприступный период.

Подчеркнем, что **концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови не является показателем, исключающим или подтверждающим подагру**. Более того, во время приступа подагры содержание мочевой кислоты в сыворотке крови может снижаться, поэтому данное исследование следует проводить через некоторое время после разрешения артрита.

Для диагностики подагрического артрита применяют предварительные классификационные критерии, предложенные Американской ассоциацией ревматологов и одобренные ВОЗ.

Класифікаційні критерії острого подагрического артрита

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости

Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией.

В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

- 1) более одной атаки острого артрита в анамнезе;
- 2) воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
- 3) моноартрит;
- 4) гиперемия кожи над пораженным суставом;
- 5) припухание и боль в I плюснефаланговом суставе;
- 6) одностороннее поражение I плюснефалангового сустава;
- 7) одностороннее поражение суставов стопы;



Рис. Схема рентгенологіческої оцінки артрита. Алгоритм починається з визначення суження суставної щели, далі диференціація проводиться з урахуванням характера змін (воспалільні чи дегенеративні)

- 8) подозрение на тофусы;
- 9) гиперурикемия;
- 10) асимметричный отек суставов;
- 11) субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- 12) отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Рентгенологическое исследование суставов помогает в проведении дифференциальной диагностики и может демонстрировать типичные признаки хронической подагры, но бесполезно в ранней диагностике подагры. Характерные для подагры рентгенологические изменения развиваются обычно не ранее 3 лет от начала заболевания. Патогномоничным для подагры является выявление внутрикостных кистовидных образований различных размеров, обусловленных тофусами, расположенным как внутри сустава, так и рядом с ним и даже на некотором отдалении. Формирование внутрикостных тофусов часто происходит одновременно с образованием подкожных тофусов, в связи с чем рентгенологическое исследование используется для определения тяжести тофусного поражения.

При хроническом подагрическом артите возможно обнаружение деструкции хряща (сужение щели сустава) и краевых костных эрозий. Рентгенологический феномен, типичный для поздней подагры, симптом «пробойника» представляет собой краевые костные эрозии или кистовидные образования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами. Диагностируется в 10-40% случаев после повторных атак артрита и служит одним из поздних проявлений болезни. Причем на фоне специфической терапии редко наблюдается уменьшение костных изменений. Более того, со временем они даже несколько увеличиваются. Тофусы в мягких тканях с помощью рентгенографии выявляются лишь при их кальцификации, что бывает достаточно редко.

Выделяют следующие рентгенологические стадии подагры:

- 1-я стадия: периартикулярный отек;
- 2-я стадия: депозиты тофусов, эксцентрические или асимметрические узловатые образования в мягких тканях, иногда кальцифицированные;
- 3-я стадия: хрящевая или костная деструкция;

4-я стадия: появление внутрикостных депозитов кристаллов или костных анкилозов.

В начале заболевания рентгенологические изменения в суставах не обнаруживаются. Однако в ряде ситуаций выполнение рентгенографии может быть оправданным

при проведении дифференциальной диагностики с травмами и пр. Алгоритм дифференциальной диагностики артрита по данным рентгенограмм представлен на рисунке.

Ультразвуковое исследование суставов (УЗИ) позволяет обнаружить отложение уратов в мягких тканях, суставах, хрящах, а также определить костные эрозии, наличие синовита и повышенной вакуляризации. УЗИ является широко распространенным, безопасным, не требующим применения контрастных веществ и доступным диагностическим методом в нашей стране.

Отмечено, что УЗИ потенциально может применяться для диагностики подагры и оценки проводимой терапии. Так, с помощью этого метода возможно определение депонирования моноурата натрия на поверхности гиалинового хряща в виде дополнительной светлой линии, которая расположена параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ и носит название **симптома «двойного контура»**. Он определяется при остром подагрическом артите у больных с приступами подагры и бессимптомной гиперурикемией. Чувствительность данного признака при подагре варьирует от 25 до 95%. Предполагается, что симптом «двойного контура» можно рассматривать в качестве раннего проявления заболевания до развития эрозий. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения его чувствительности и специфичности при ранней диагностике подагры и его прогностического значения при бессимптомной гиперурикемии.

Также УЗИ при подагре позволяет визуализировать **тофусы**. Определение **тофусных структур** способствует проведению ранних терапевтических мероприятий. Кроме того, УЗИ – более чувствительный метод, чем рентгенография, для диагностики **краевых костных эрозий**, однако возможна недооценка их размеров и количества по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ). Специфичность ультразвуковой диагностики эрозий возрастает в случае наличия синовита или тофусов.

В то же время при подозрении на септический артрит у больных с микрокристаллическими артритами EULAR рекомендуется производить окраску по Граму и посев синовиальной жидкости.

Компьютерная томография (КТ) позволяет идентифицировать агрегаты кристаллов уратов и проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Метод отличается высокой точностью в обнаружении тофусов, располагающихся

как внутрикостно, так и в области сухожилий и мягких тканей; высокочувствителен при определении объема кристаллов уратов. В то же время необходимы дальнейшие исследования по определению чувствительности и специфичности КТ в выявлении наиболее ранней стадии подагры до образования агрегатов кристаллов (кристаллы размером менее 3 мм, микротофусы, отложения кристаллов на хряще и пр.). Метод КТ может быть полезен в диагностике пациентов с высокой вероятностью тофусной подагры по клиническим данным, когда результаты обычных диагностических тестов оказываются неубедительными. Более того, особую значимость метод имеет при атипичной локализации подагры (например, тофусное поражение позвоночника).

Компьютерная томография — высокочувствительный метод визуализации характерных для подагры **эрозий и тофусов**. Однако рутинное применение КТ ограничивают высокая стоимость и лучевая нагрузка.

Магнитно-резонансная томография

воляет визуализировать локализацию, размеры, структуру тофусов, изменения суставных хрящей, синовиальных оболочек, суставных сумок, которые не определяются при рентгенографии. Продемонстрировано, что в идентификации тофусов МРТ превосходит стандартную рентгенографию. Установлено, что чувствительность МРТ составляет 93,9%, специфичность – 80%, тогда как при рентгенографии – 80,6 и 66,7% соответственно. Имеются сообщения о развитии тофусов в дебюте подагры, вплоть до манифестации классических признаков артрита, однако существуют определенные трудности в трактовке результатов МРТ, поскольку изображение тофусов отличается вариабельностью. МРТ с гадолинием рекомендуется при проведении дифференциальной диагностики с остеомиелитом.

В таблице 1 представлена сравнительная оценка диагностической значимости методов визуализации.

Клинический алгоритм обследования пациента при моносуставном поражении

В 2014 г. были опубликованы международные рекомендации по лечению и диагностике подагры. В рамках ЗЕ инициативы (Evidence, Expertise, Exchange) были суммированы наиболее часто встречающиеся вопросы, возникающие в процессе диагностики и лечения пациентов с подагрой, и представлены ответы (табл. 3). Каждый пункт оценивался по уровню доказательности, по каждому пункту рассчитывался средний уровень согласия по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствовали полному согласию с окончательной формулировкой.

Клинические вопросы в рамках ЗЕ инициативы (Evidence, Expertise, Exchange)

1. В каких случаях диагноз подагры может быть выставлен на основании клинической картины с применением или без применения лабораторных тестов или методов визуализации и когда необходима идентификация кристаллов?
 2. Должны ли мы проводить обязательный скрининг больных с гиперурикемией и/или диагнозом подагры на наличие сопутствующей патологии и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний?
 3. Какова роль глюкокортикоидов, колхицина и нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов интерлейкина-1 и парацетамола в лечении острой подагры?
 4. Какие изменения образа жизни (диета, ограничение потребления алкоголя, снижение массы тела, отказ от курения и/или занятия лечебной физкультурой) являются эффективными для лечения и профилактики подагры?
 5. Каковы эффективность, соотношение стоимость/эффективность и безопасность уратснижающих препаратов (аллопуринола, фебуксостата, пегуриказы, бензбромарона и пробенецида) в лечении подагры? Какую последовательность или комбинацию уратснижающих препаратов рекомендовать?
 6. Какое лечение является наилучшим в профилактике острой атаки при проведении уратснижающей терапии и как долго его следует проводить? Каково

Таблица 1. Значение дополнительных методов в диагностике подагры

	Ro	УЗИ	КТ	MРТ
Эрозии	+	++	+++	++
Выпот	+	+++	++	+++
Пролиферация синовия	-	+++	+	+++
Тофус	+	+++	++	+++
Сужение суставной щели	+++	-	+++	+++
Патология сухожилий	-	+++	++	+++
Отек костного мозга	-	-	+	+++
Тофус или синовиальная васкуляризация	-	+++	-	+++

Примечание: Ro – рентгенологическое исследование

Таблица 2 . Клинический алгоритм при моносуставном поражении

Клинические данные	Необходимые исследования	Дополнительные исследования
<ul style="list-style-type: none"> - насколько остро развилась боль (в течение нескольких минут – вероятен перелом или внутрисуставное повреждение; несколько часов или 1-2 дней – инфекция или кристаллический артрит; постепенно – СпА, ОА, периартрит); - в анамнезе травма или перегрузка (повреждение, ОА, периартрит); - указания на перенесенную инфекцию (реактивный или септический артрит); - в анамнезе острые приступы артрита (кристаллический артрит); - ранее терапия глюкокортикоидами (асептический некроз, перелом); - коагулопатия или лечение антикоагулянтами (гемартроз) 	<ul style="list-style-type: none"> - исследование синовиальной жидкости; - рентгенография пораженного сустава и одноименного сустава с противоположной стороны; - клинический анализ крови и мочи 	<ul style="list-style-type: none"> - серологические исследования на ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, антитела к бактериям кишечной группы, хламидиям, боррелиям; - концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови; - рентгенография грудной клетки; - рентгенография таза; - исследование соскоба эпителия уретры или цервикального канала на хламидии; - УЗИ пораженного сустава; - МРТ пораженного сустава

Примечания: ОА – остеоартроз; СпА – серонегативный спондилоартрит

Таблица 3. Международные рекомендации по лечению и диагностике подагры

Рекомендация	Уровень доказательности	Уровень достоверности	Уровень согласия
1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры. Если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков* (таких как острый артрит I плюснефалангового сустава, тофусы, быстрый ответ на колхицин) и/или выявлением характерных признаков при визуализации**	*2b **2b	*D **B	8,8 (SD 1,6)
2. У пациентов с подагрой и/или гиперурикемией должна быть оценена почечная функция; рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска	2c	C	8,4 (SD 2,1)
3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина* (до 2 мг/сут), НПВП** и/или глюкокортикоиды (внутрисуставно***, перорально**** или внутримышечно***** в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций)	*1b **1a ***4 ****1a *****1a	*D **D ***D ****D *****D	8,9 (SD 2,1)
4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, излишнего приема алкоголя и подслащенных сахарам напитков	5	D	8,5 (SD 1,7)
5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии*; в качестве альтернативы могут использоваться урикоэзуретики** (например, бензбромарон, пробенецид) или фебаксостат***. Уриказа в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны****. Уратснижающую терапию (в частности, прием уриказы) следует начинать с низких доз и титровать до достижения целевого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови*****	*2b **2b ***2b ****2b *****5	*C **C ***C ****C *****D	9,1 (SD 1,3)
6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинформирован о возможном риске обострений артрита и их купировании*. Профилактика должна проводиться при помощи колхицина (до 1,2 мг/сут)**, а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой переносимости могут быть использованы НПВП*** или низкие дозы глюкокортикоидов****. Длительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента	*5 **1b ***5 ****5	*D **B ***D ****D	8,1 (SD 2,1)
7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначением низкой начальной дозы (50-100 мг) и титрованием до достижения целевого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови*. Фебаксостат** и бензбромарон*** – альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы	* 4 **2b ***4	* D **B ***D	8,5 (SD 1,7)
8. Цель лечения – концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови ниже 360 мкмоль/л (6 мг/дл) и, в конечном счете, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов*; мониторинг должен включать контроль содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, частоты приступов артрита и размеров тофусов**	* 2b ** 1 b	* C ** B	9,0 (SD 1,8)
9. Для устранения тофусов следует обеспечить устойчивую концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, предпочтительно ниже 300 мкмоль/л (5 мг/дл); оперативное лечение требуется лишь в отдельных случаях (например, при компрессии нервов или других мягких тканей, а также при развитии инфекции)	2b	B	9,2 (SD 1,4)
10. Фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии для профилактики подагры, заболеваний почек или сердечно-сосудистых событий не рекомендуется	2b	D	8,6 (SD 2,5)

оптимальное время начала уратснижающей терапии после острого приступа

7. Как сопутствующие заболевания (например, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, патология желудочно-кишечного тракта и поражение почек) влияют на выбор при подагре конкретных препаратов (в частности, колхицина, аллопуринола и других уратснижающих средств) при остром приступе артрита, хронической подагре и для профилактики острого приступа артрита?

8. Какова цель лечения и как пациенты с подагрой должны наблюдаваться в динамике (например, сообщения пациентов о течении заболевания, клинические, биохимические данные и/или методы визуализации)?

9. Как следует справляться с тофусами?

10. Можно ли предупредить подагрический артрит, поражение почек и сердечно-сосудистые события, снижая сывороточный уровень мочевой кислоты у пациентов с бессимптомной гиперурикемией? Если да, то какими должны быть целевые уровни?

Список литературы находится в редакции.

Новини

Применение лекарственных препаратов у пациентов с остеоартритом

Пациенты с остеоартритом для облегчения своего состояния принимают разнообразные препараты. Целью настоящего исследования было изучить частоту использования различных средств для лечения остеоартрита (моно- и комбинированных препаратов) и описать профиль пациентов, потребляющих те или иные препараты, с акцентом на факторы кардиоваскулярного риска.

Информацию для анализа получили из базы данных SIDIAPI, содержащей электронные истории болезни и аптечные счета для более 5 млн пациентов из Каталонии (Испания). В анализ включили данные пациентов, которым был установлен клинический диагноз остеоартрита в период 2006-2010 гг. Оценивали применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аналгетиков (парацетамол, метамизол), опиоидов (трамадол, фентанил), селективных ингибиторов циклоксигеназы-2 (ЦОГ-2) и симптоматических

медленнодействующих препаратов для лечения остеоартроза (SYSADOA). Потребление лекарственных средств описывали с использованием показателя MMR, отражающего процент дней приема препарата. Для расчета ежегодной частоты появления новых потребителей препаратов в первый год после установления диагноза остеоартрита с 2006 по 2010 г. использовали регрессию Пуассона.

В итоге в анализ включили 238 536 пациентов. Наиболее распространенная схема терапии состояла минимум из трех

препарата (53,9% больных). Препаратами, которые наиболее часто использовались на постоянной основе, были хондроитинсульфат (21,2%), глюкозамин (15,8%) и НПВП для перорального приема (14,4%). Частота применения опиоидов, селективных ингибиторов ЦОГ-2 и хондроитинсульфата в виде монопрепарата за 5-летний период снизилась, остальные препараты стали назначаться чаще.

Таким образом, в лечении остеоартрита широко применяются комбинации различных препаратов, что требует оценки потенциальных лекарственных взаимодействий. Положительной тенденцией можно считать снижение потребления опиоидов и ингибиторов ЦОГ-2.

Wilson N., Sanchez-Riera L., Morros R. et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May; 54(5): 860-7.

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



ОПТИМАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

■ Потенційований синергізм діючих речовин



За умови використання комбінації ібупрофену та глюкозаміну сульфату анальгезуючий ефект забезпечує доза ібурофену у 2,4 рази менше, ніж у разі моноприйому ібурофену¹

БЕЗПЕЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

■ Кардіоваскулярний ризик



Низькі дози ібурофену дають мінімальний ризик виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи²

■ Гастроінтестинальний ризик



Приймання низьких доз ібурофену було відзначено найнижчим ризиком виникнення побічних ефектів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту³



ТИЖНІ



2 капсули 3 рази на добу



3 капсули на добу

¹Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. J Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopiod analgesics in mice. *Pharmacol Exp Ther*. 2003 Nov;307(2):699-704.
²P McGettigan, D Henry. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med*. Sep 2011; 8(9): e1001098.
³J Castellsague et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127-1146.

Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/7749/01/01 від 29.12.2012, №UA/4142/01/01 від 13.12.2010.

Provenza J.R., Shinjo S.K., Silva J.M. et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8): 1455-62.

Подготовил Алексей Терещенко

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії в лікуванні різних фенотипів остеоартриту та у світлі останніх рекомендацій

Остеоартріт (OA) є найчастішою причиною болю та інвалідності у пацієнтів середнього й похилого віку в країнах Європи та Америки. Захворюваність на OA зростає з віком, понад 25% пацієнтів, старших 50 років, страждають на OA колінних суглобів [12]. Лікування цього захворювання призводить до значних матеріальних витрат, що пов'язано із самим характером хвороби, постійною терапією впродовж багатьох місяців і років, вартістю госпіталізації та хірургічного лікування.

На сьогодні OA розглядається як ураження суглобів, що характеризується клітинним стресом і деградацією позаклітинного матриксу тканин суглоба, ініційованими мікро- та макротравматизацією суглобів і білясуглобових структур, з неадекватною репаративною відповіддю та активацією прозапальних шляхів вродженого імунітету. Це захворювання проявляється спочатку на рівні молекулярних розладів (аномального тканинного метаболізму хрящової, кісткової і синовіальної тканин), а потім – анатомічних та/або фізіологічних розладів, що характеризується деградацією хряща і кісткової тканини, формуванням остеофітів, рецидивуючим чи перманентним низькорівневим запаленням та втратою нормальної функції суглобів [9]. В останні роки чітко доведено, що OA – не просто хвороба зношення суглобів (хвороба «wear and tear»), а аномальне ремоделювання суглобових тканин, кероване безліччю прозапальних чинників, що продукуються насамперед субхондральною кісткою і синовіальною оболонкою [2, 4]. Аномальне/патологічне ремоделювання згодом формує метаболічну, а пізніше – і функціональну дисфункцію всіх суглобових структур із розвитком типової клінічної картини й однотипних патобіохімічних змін.

Основна мета лікування хворих на OA – раціональна знеболювальна і протизапальна терапія, уповільнення прогресування хвороби та збереження якості життя пацієнтів. Тактика ведення пацієнтів з OA, як правило, передбачає поєднання фармакологічної та немедикаментозної терапії. Відповідно до сучасної класифікації препарати для лікування OA поділяють на такі групи:

1) симптоматичні засоби швидкої дії (нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП, парацетамол, опіоїдні анальгетики, глюкокортикоїди – ГК та ін.), які впливають на клінічні симптоми захворювання (біль, запалення тощо);

2) симптом-модифікуючі засоби сповільненої дії – SYSADOA (глюкозамін, хондроїтин, діацерейн, гіалуронова кислота, неомильні сполуки авокадо і сої), ефект яких проявляється більш повільно порівняно із симптоматичними засобами швидкої дії і продовжується після закінчення їх застосування.

Індивідуалізована терапія OA зумовлена його значною гетерогенністю та формуванням різних фенотипів [1]. Можна виділити декілька фенотипів цього захворювання – за патогенезом, локалізацією, швидкістю прогресування, коморбідністю, наявністю, ступенем вираження та локалізацією запалення. Сьогодні встановлено фактори ризику виникнення та прогресування OA, які відрізняються залижно від локалізації патологічного процесу. Водночас діючі фактори ризику формують певні фенотипи перебігу OA, що суттєво різняться за патогенетичними механізмами і клінічними проявами. Найбільш поширеними фенотипічними

варіантами OA є вік-асоційований варіант, естрогензалежний, генетично-детермінований і посттравматичний [2]. Виділяють також кристал-індукований OA (внаслідок відкладення кристалів уратів натрію, пірофосфату кальцію дигідрату і вторинного пошкодження структур суглоба), метаболічний (пов'язаний з ожирінням, метаболічним синдромом і низькорівневим запаленням) та ін. В одному з останніх досліджень, присвячених клінічній гетерогенності OA, виділення фенотипів перебігу OA базується на варіантах цього захворювання (моноарткулярне або поліарткулярне ураження), а також факторів коморбідності, що в більшості випадків визначає терапевтичні можливості лікування [10]. Клінічні прояви певного фенотипу залежать від основного базового патогенетичного шляху та переважаючого ураження певної суглобової тканини в цей момент (хрящ, кістка, синовіальна оболонка), а також від варіанта OA (генералізований або локалізований), ступеня прогресування, фенотипу бульового синдрому. Тому одні й ті самі фармакологічні агенти по-різному впливатимуть на прояви і подальший перебіг OA залежно від його фенотипу.

Оскільки основним симптомом OA є біль, то головною групою препаратів, що використовуються в лікуванні OA, є анальгетики, насамперед парацетамол, та НПЗП. Однак симптоматичні засоби, зокрема НПЗП, не здатні зупинити прогресування OA та виплинути на віддалені наслідки хвороби; з іншого боку, їх триває застосування в клініці асоціюється із серйозними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту (неселективні НПЗП) та серцево-судинної системи (селективні інгібітори ЦОГ-2 – коаксиби) [14]. Зважаючи на високий індекс коморбідності при OA, довготривале застосування НПЗП має значні обмеження.

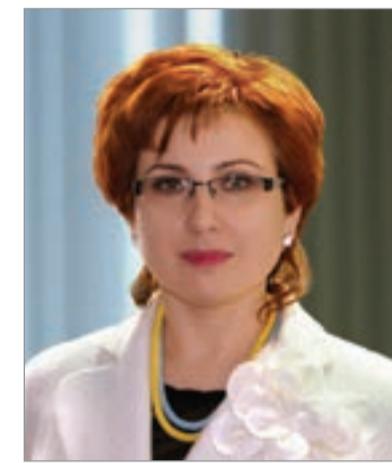
Серед симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії першочергове значення мають природні компоненти хрящової міжклітинної речовини – глюкозамін і хондроїтин, які є найбільш вивченими препаратами з цієї групи і мають високий рівень доказів (1A) [3, 8]. Їх відносять до специфічних протиартрозних засобів; цим препаратам властивий симптом-модифікуючий ефект, виражена післядія, коли після завершення прийому ефект зберігається впродовж 4–8 тижнів і більше, крім цього, вони мають потенційні структурно-модифікуючі властивості.

В останні роки розроблено багато рекомендацій з ведення хворих на OA: такі рекомендації запропоновано Європейською протиревматичною лігою (EULAR) [8], Американською колегією ревматологів (ACR) [7], Міжнародним науковим товариством з вивчення остеоартрозу (OARSI) [16]. Варто наголосити, що в останніх рекомендаціях OARSI з нехірургічного лікування OA колінного суглоба [10] вперше застосовано підхід до лікування

на основі визначення фенотипів перебігу хвороби. У 2014 р. Європейське товариство з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) здійснило аналіз пропозицій різних експертних груп для створення консенсусу з ведення хворих на OA [5]. Необхідність створення такого консенсусу пов'язана з різними підходами до лікування OA на різних континентах та в різних країнах. Інколи, часом навмисно, до рекомендацій не включаються способи лікування OA (зокрема, призначення симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії), дієвість яких підтверджено численними клінічними дослідженнями, даними метааналізів, результатами Кокранівського огляду. Наприклад, у рекомендаціях ACR 2012 р. застосування хондроїтинсульфату (ХС) і глюкозаміну сульфату є умовно рекомендованим, а внутрішньосуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти не рекомендується взагалі. ESCEO зібрало 13 експертів, які спеціалізуються на проведенні, аналізі та інтерпретації клінічних досліджень при OA. Таким чином, було створено відомий алгоритм ведення хворих на OA [5], у якому чітко простежується обережний підхід до застосування НПЗП, підтверджується ефективність повільнодіючих симптом-модифікуючих засобів та внутрішньосуглобового введення гіалуронату. При цьому експерти вважають, що симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії слід призначати вже на перших етапах лікування OA, а НПЗП – у разі недостатньої симптом-модифікуючої дії глюкозаміну та ХС. Саме ці SYSADOA рекомендують дослідницька група на підставі вагомих клінічних доказів, що включають безпеку й дозведену ефективність, особливо у пацієнтів на ранній стадії захворювання [5].

Отже, експерти дійшли висновку, що як базисна терапія OA і перший крок лікування більш безпечним та дієвим підходом є використання SYSADOA, у разі необхідності – в комбінації з короткими курсами парацетамолу. Крім цього, прогрес у вивчені патогенезу OA дозволив сформулювати концепцію хворобомодифікуючої терапії, спрямованої як на зменшення основних симптомів OA – болю і запалення, так і на структурну модифікацію, тобто відновлення суглобового хряща [16].

Глюкозамін, що утворюється в організмі у вигляді глюкозаміну-6-фосфату, є фундаментальним будівельним блоком, необхідним для біосинтезу таких сполук, як глікопротеїди, глікопротеїни, глікозаміноглікані, гіалуронат і протеоглікані. Механізм дії глюкозаміну є багатоплановим. Препарат відрізняється протизапальню та антиоксидантною активністю, підвищує синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти, знижує апоптоз хондроцитів, моделює протеолітичну активність і є структурним модифікатором субхондральної кістки. Механізм його дії охоплює такі шляхи:



І.Ю. Головач

- стимулювання синтезу хондроцита-ми повноцінних глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти;
- перешкоджання утворенню супероксидних радикалів і пригнічення активності лізосомальних ферментів;
- пригнічення активності ферментів, що викликають деструкцію хряща (колагеназа, фосфоліпаза А2 та ін.);
- інгібування інтерлейкіну-1;
- пригнічення синтезу оксиду азоту;
- перешкоджання пошкоджувальному впливу ГК на моноцити і порушенню синтезу глікозаміногліканів, індуковано-му НПЗП.

Ефективність застосування глюкозаміну у пацієнтів з OA для зменшення інтенсивності болевого синдрому, покращення функції суглобів, попередження прогресування захворювання було доведено в низці клінічних рандомізованих досліджень і узагалінено в систематизованих Кокранівських оглядах [15]. Ефективність глюкозаміну достовірно вища порівняно з плацебо щодо зменшення інтенсивності болю в суглобах, покращення індексу Лекена, а також відсотка хворих, які відповіли на терапію.

У більшості проведених короткострокових (4–6 тижнів) клінічних досліджень ефективність глюкозаміну в дозах 800–1500 мг/добу у хворих на остеоартроз певрешиувала таку плацебо і була еквівалентна ефективності ібупрофену і диклофенаку. Глюкозамін дещо поступався НПЗП за швидкістю настання знеболювальної і протизапальної дії, однак мав виражений ефект післядії. Помітне покращення клінічних симптомів проявлялося через 2–3 тижні від початку терапії зі збереженням ефекту протягом місяця і більше після відміни лікування, що дозволяє проводити переривчасті курси терапії.

Структурно-модифікуючу дію препарату пов'язують зі збільшенням в'язкості синовіальної рідини, посиленням синтезу ендогенної гіалуронової кислоти, а також із впливом на метаболізм гіалінового хряща, що проявляється в стимуляції синтезу протеогліканів, гальмуванні ферментів деструкції хряща, насамперед матриксних металопротеїназ, інгібуванні синтезу медіаторів запалення (інтерлейкіну-1, ЦОГ-2, простагландину E2, NF-кБ), зниженні апоптозу, зменшенні концентрації оксиду азоту і вільних радикалів.

Продовження на стор. 64.

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії в лікуванні різних фенотипів остеоартриту та у світлі останніх рекомендацій

Продовження. Початок на стор. 63.

Таблиця. Фармакологічна дія глюкозаміну і ХС

Фармакологічна дія	Глюкозамін	Хондроінсульфат
Анаболічна	Субстрат для синтезу гліказаміногліканів	Збільшує вміст РНК у хондроцитах, відмінне ІЛ-1-залежне інгібування синтезу гіалуронової кислоти, стимулює синтез протеогліканів
Антикатаболічна	Гальмування дії стромелізину, агреканази, колагенази, фосфоліпази А2. Активізує адгезію хондроцитів до фібронектину	Гальмує активність еластази, синтез колагенази й активність агреканази
Протизапальна	Попереджує утворення вільних супероксидних радикалів, гальмує активність лізосомальних ферментів, синтез NO, знижує рівень ІЛ-1, не впливає на синтез простагландинів	Пригнічує ІЛ-1-стимульований синтез простагландинів

Глюкозамін має добрий профіль переносимості і високу безпечність. У всіх протоколах дослідження та метааналізах не виявлено статистично чи клінічно значущої різниці в кількості і ступені вираження небажаних явищ порівняно з плацебо. Препарат продемонстрував високу ефективність при різних клініко-патогенетичних фенотипах ОА, а добра переносимість та низький відсоток побічних ефектів дозволяють з упевненістю використовувати його при численних коморбідних станах, властивих перебігу ОА.

До групи мукополісахаридних препаратів належить ХС. Він утворюється в організмі з глюкозаміну, його молекула

в 100-200 разів більша за свого попередника. Поліаніонна молекула ХС є невід'ємною частиною агреканової структури і відповідальна за фізико-хімічні властивості хряща. Крім того, ХС слугує основою для синтезу гіалуронової кислоти, що забезпечує утворення змазки, необхідної для функціонування суглобів.

У хворих на остеоартроз метаболізм ХС порушений, концентрація ХС у синовіальній рідині знижена, кластери патологічних хондроцитів виробляють неповноцінну основну речовину хрящової тканини.

У дослідженнях *in vitro* показано, що ХС має протизапальну активність, стимулює

синтез гіалуронової кислоти і протеогліканів та інгібує дію протеолітичних ферментів. У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність ХС щодо впливу на бальовий синдром і функціональний стан суглобів. ХС забезпечує додатковий субстрат для формування здорової суглобової матриці, оскільки він є компонентом протеогліканів (макромолекул, що містять багато молекул гліказаміногліканів), прикріплених до довгого ланцюга гіалуронової кислоти (гіалуронату). Як глюкозамін, так і ХС здатні підвищувати синтез протеогліканів і колагену, зменшувати активність еластази, колагенази та агреканази, пригнічувати ІЛ-1-стимульований синтез простагландинів фібробластами. Вважається, що здатність нормалізувати кістковий обмін властива ХС, як і можливість мобілізації фібрину, ліпідів і депозитів холестерину в синовії і субхондральних кровоносних судинах, а також зниження апоптозу хондроцитів. Цей факт став передумовою для створення комбінованих препаратів з метою потенціювання взаємодоповнюючої дії ХС та глюкозаміну, а також реалізації всього спектра механізмів їх дії. Механізми дії глюкозаміну і ХС представлено в таблиці.

Поєднане застосування ХС та глюкозаміну забезпечує більш швидке насилення організму хондропротекторами порівняно з дією одного компонента, а також більш виражений клінічний ефект.

Література

- Бадокін В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 30. – С. 2149-2151.
- Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Укр. ревматол. журн. – 2014. – № 56 (2). – С. 5-11.
- Чиаскова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов // Совр. ревматология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 66-74.



ІІІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІІ
19–21 квітня 2016 року

За підтримки:
• Президента України
• Кабінету Міністрів України
• Контроль Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Під патронатом:
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України

Офіційна підтримка:
• Державної служби України з лікарських засобів
• Кіївської міської державної адміністрації

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

УКРАЇНА, КІЇВ,
КИЇВСЬКО-ПЛАЗА ПЛАНІНГ
бул. Салютна, 2-Б

Організатори:
Національна академія медичних наук України
ІММПІО імені П.Л.Шупика
LMT Компанія LMT

Генеральний партнер:
ТОВ «НІВА»

КРАЇН 20 **ЕКСПОНЕНТІВ** 350 **ВІДВІДУВАЧІВ** 10 000 **WWW.MEDFORUM.IN.UA** **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ** 50 **ДОПОВІДАЧІВ** 700 **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ** 100

MEDICA EXPO
Міжнародна виставка охорони здоров'я

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦІНИ, НОВИΝКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНІХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

PHARMA EXPO
Міжнародна фармацевтична виставка

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:

- Генеральний інформаційний партнер: АПТЕКА
- Міжнародний інформаційний партнер: medical sports network
- Офіційний інформаційний партнер: ЧАСОПИС
- Інтернаціональне підприємство охорони здоров'я
- Інтернет-партнер: ЗДОРОВ'Я-ІНФО
- Інтернет-партнер: Медіа-СІТІ
- Інтернет-партнер: Медіа-СІТІ

З питань участі у Форумі:
+380 (44) 206-10-16

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99

med@lmt.kiev.ua
congress@medforum.in.ua

Тематичні напрямки Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, неірохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

ПРЕМИЯ ГАЛЕНА 2007 за лучший биотехнологический препарат*

ХУМИРА В ТЕРАПИИ ЮРА ТЕПЕРЬ У ДЕТЕЙ С 2 ЛЕТ



- зарегистрирована новая форма выпуска в виде флакона 40 мг
- более 80% пациентов с полиартикулярным ЮРА достигают минимальной активности заболевания при применении Хумиры¹
- устойчивый клинический эффект при терапии Хумирой у пациентов с ЮРА сохранялся на протяжении 6 лет наблюдения^{2**}
- быстрое увеличение роста у детей, получающих Хумиру^{3**}
- благоприятный профиль безопасности при применении у детей с ЮРА⁴

1. Ruperto et al. Pediatric Rheumatology 2014, 12(Suppl 1):P9

2. Lovell DJ, et al.: NEJM. 2008, 359:810-820

3. Daniel J. Kingsbury. Clinical and Functional Outcomes in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Following Treatment with Adalimumab. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ABSTRACT NUMBER: 2452

4. Kingsbury D. et al. Clin Rheumatol (2014) 33:1433–1441

* Премию Галена 2007 получила компания Abbott за лучший биотехнологический препарат, первое зарегистрированное полностью человеческое антитело (<http://www.prixgalien.com>)

**исследование у детей от 4 лет

Информация предназначена для специалистов: медицинских и фармацевтических работников

Дата одобрения: ноябрь 2015

UAHUR150096



Краткая информация о лекарственном средстве Хумира®

Регистрационное удостоверение: № UA/13612/01/01 от 29.04.2014, действительно до 29.04.2019.

Состав. 0,8 мл раствора содержат 40 мг адалимумаба.

Форма выпуска. Раствор для инъекций.

Иммунологические и биологические свойства.

Хумира (адалимумаб) – это рекомбинантный моноклональный иммуноглобулин человека (IgG₁), который содержит только пептидные человеческие последовательности. Адалимумаб специфически связывается с фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α), нейтрализует его биологические эффекты, блокируя его взаимодействие с рецепторами ФНО p55 и p75 на поверхности клетки. ФНО – это естественный цитокин, принимающий участие в нормальных воспалительных и иммунных реакциях организма.

Показания к применению.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА).

Хумира в комбинации с метотрексатом для лечения активного полиартикулярного артрита у детей в возрасте от 2 лет, которые не получили адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами. Хумира может применяться в виде монотерапии в случае непереносимости метотрексата, или когда продолжение терапии метотрексатом неприемлемо.

Способ применения и дозы.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА).

Рекомендуемая доза Хумиры для детей в возрасте от 2 до 12 лет с полиартикулярной формой ЮРА зависит от площади поверхности тела и составляет 24 мг/м² с максимальной дозой 20 мг (для детей от 2-<4 лет) и 40 мг (для детей от 4-12 лет) 1 раз в 2 недели, подкожно. Объем раствора препарата для разового введения рассчитывается на основе роста и массы тела (см. таблицу в инструкции по медицинскому применению).

Для детей в возрасте от 13 лет с полиартикулярной формой ЮРА доза препарата составляет 40 мг 1 раз в 2 недели независимо от площади поверхности тела.

Клинический ответ, в соответствии с существующими данными, обычно достигается в течение 12 недель лечения. Следует пересмотреть необходимость продолжения терапии у пациентов, у которых в течение указанного срока не наблюдается клинический ответ на лечение.

Введение

Хумира необходимо применять под наблюдением врача. По рекомендации врача пациенты могут самостоятельно вводить препарат после соответствующего обучения технике подкожного введения. Полная информация о способе применения и дозах при прочих показаниях содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Полный перечень побочных реакций содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к адалимумабу или какому-либо другому компоненту препарата, активный туберкулез или другие тяжелые инфекции, такие как сепсис и оппортунистические инфекции, средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность (III/IV класс по NYHA).

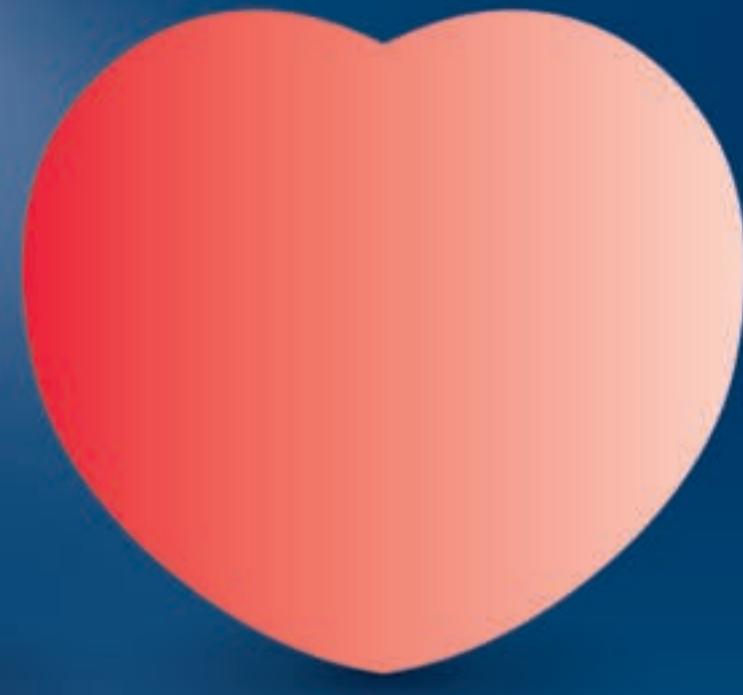
Условия отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Хумира® (утверждена приказом МЗ Украины № 290 от 29.04.2014, внесено изменения приказом МЗ Украины № 489 от 04.08.2015).

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» в Украине:
ул. Жилянская 110, 8 этаж
01032, г. Киев, Украина
Тел.: +380 44 498 08 00
Факс: +380 44 498 08 01
abbvie.com

abbvie

Я



КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Дюча речовина: ацетилсаліцилова кислота. Лікарська форма: табл., в/плівково оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівково оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Код ATX B01A C06. **Показання:** Таблетки: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбоза, сердечно-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань сердечно-судинної системи. Таблетки форми: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилкова кислота є анальгетиком, пропізапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Побічні реакції:** Шлунково-кишкові розлади: часті проприї та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомі-

нальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровоточів, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний 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, крапив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладеність носа, сердечно-дихальна недостатність і дуже рідко — також реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску:** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. Р. п. МОЗ України: UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник:** Тakeda ГмбХ, місце виробництва Оранібург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізо-

ваних виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препаратору Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003.

3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Регистраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11.

ANA (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів.

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