ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

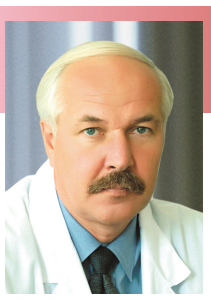
Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Здоров'я України — Видавничий дім

№ 3 (40)
червень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія



Доктор медицинских наук, профессор
Михаил Лутай

Стратификация кардиоваскулярного риска: современные подходы к определению и оценке

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор
Олена Мітченко

Менопауза та фактори серцево-судинного ризику

Читайте на сторінці **20**

Доктор медицинских наук, профессор
Александр Бильченко

Неиспользованные возможности в лечении артериальной гипертензии

Читайте на сторінці **17**

Доктор медицинских наук, профессор
Анна Кузьмина

Системные васкулиты: диагностический поиск в реальной клинической практике

Читайте на сторінці **42**

Кандидат медичних наук
Марта Джус

Забезпечення послідовності ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом: від дитячого до дорослого ревматолога

Читайте на сторінці **50**

Takeda

Я ♥

КАРДіОМАГНіЛ

Вибір, підказаний серцем

- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення[1]
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC[2] і AHA[3]
- Виробляється в Німеччині[4]

CARD-FPA-022015-24

Діюча речовина: acetylsalicylic acid. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівковою оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Показання.** Таблетки: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Таблетки форте: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є аналгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи 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, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату 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. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 № 11.

AHA (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів.

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

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виходить 6 разів на рік

* Наклад із 15.08.2014 і 5 000 електронних адрес (дата держреєстрації 02.01.2012)

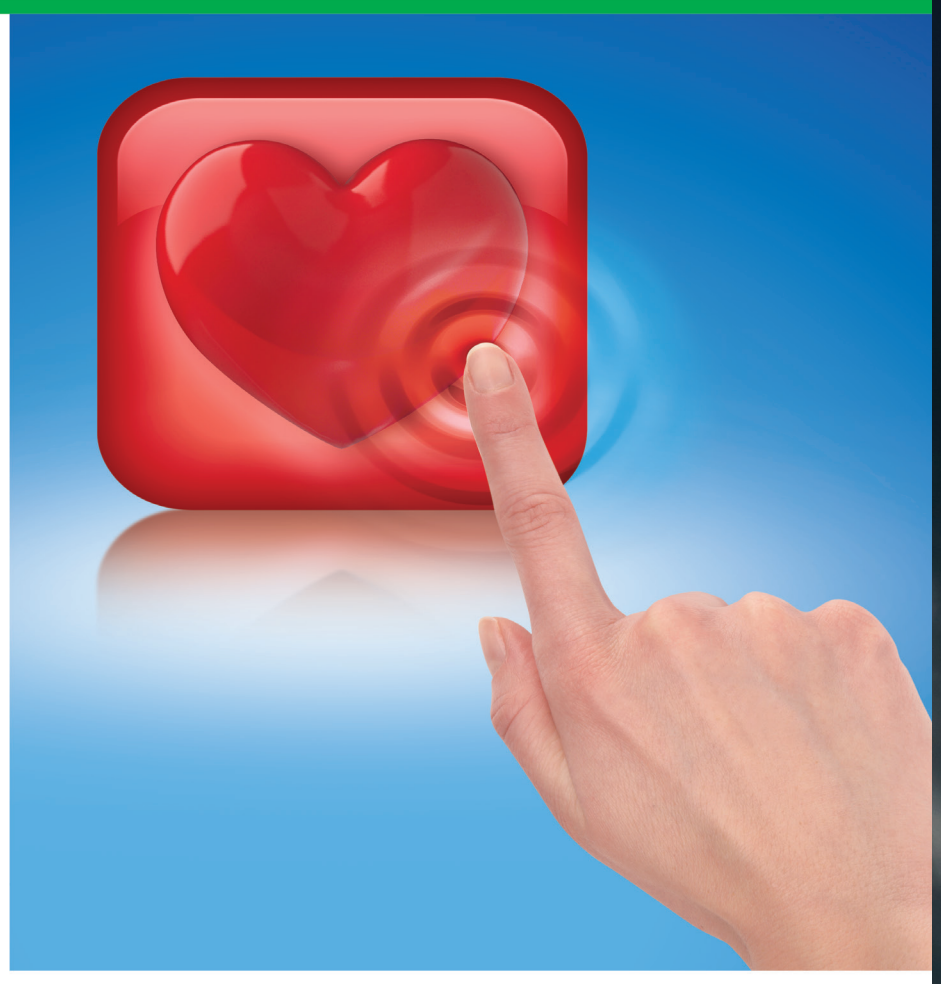
Довіра до препаратів KRKA – це довіра до європейських інновацій і високої якості

КЛЮЧ ДО ЗДОРОВ'Я ВАШОГО СЕРЦЯ

Бісопролол КРКА

бісопролол

таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг і 10 мг



Бісопролол КРКА* - клінічно еквівалентний оригінальному бісопрололу[1]

У дослідженні не виявлено статистично достовірних відмінностей у клінічній ефективності (гіпотензивній та антиішемічній дії) і безпеці між Бісопрололом КРКА та оригінальним бісопрололом.

Бісопролол КРКА

Порівняння параметрів, що вивчались в дослідженні, після 12 тижнів лікування	Оригінальний бісопролол	Бісопролол КРКА*
ЧСС (уд./хв.)	58,6 ± 3,5	60,1 ± 5,8
САТ (мм рт. ст.)	125,5 ± 7,9	125,2 ± 7,8
ДАТ (мм рт. ст.)	67,3 ± 7,5	66,2 ± 3,1
Досягнення цільової ЧСС (% в групі)	100 %	100 %
Досягнення цільового АТ (% в групі)	100 %	100 %
Відсутність ішемічної депресії сегменту ST (% в групі)	100 %	100 %

САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень.

Бісопролол КРКА. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг, 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ C07 AB07. **Фармакологічні властивості.** Бісопролол – це високоселективний блокатор бета-адренорецепторів, який не виявляє внутрішньої симпатоміметичної активності та відносної мембраностабілізуючої активності. Він демонструє низьку спорідненість з бета-адренорецепторами гладких м'язів бронхів та судин, а також з бета-адренорецепторами, що відповідають за регуляцію метаболізму. Тому, як правило, бісопролол не впливає на резистентність дихальних шляхів та метаболічні ефекти, опосередковані бета-адренорецепторами. При гіпертензії бісопролол помітно пригнічує рівні реніну в плазмі. У пацієнтів зі стенокардією блокада β-рецепторів знижує серцеву діяльність (ЧСС та ударний об'єм) і таким чином зменшує потребу у кисні. Тому бісопролол є ефективним в усуненні або зменшенні симптомів стенокардії. **Показання.** Артеріальна гіпертензія (АГ). Ішемічна хвороба серця (ІХС). Хронічна серцева недостатність (ХСН) зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бісопрололу або до будь-якої допоміжної речовини препарату; гостра СН або протягом епізодів декомпенсації серцевої недостатності, що вимагає внутрішньовенної інотропної терапії; кардіогенний шок; AV-блокада другого або третього ступеня (без кардіостимулятора); синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; симптоматична брадикардія (ЧСС <60 уд/хв); симптоматична гіпотензія (САТ <100 мм рт.ст.); тяжка бронхіальна астма або тяжка хронічна обструктивна дисфункція легенів; тяжкі форми оклюзивної хвороби периферичних артерій або тяжкі форми синдрому Рейно; феохромоцитома, яка не лікувалась; метаболічний ацидоз. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки препарату Бісопролол КРКА слід приймати вранці, можна під час прийому їжі. Їх слід ковтати з рідиною не розжовуючи. При необхідності таблетку можна поділити на рівні дози. Рекомендована доза при АГ та ІХС (стенокардії) становить 5-10 мг 1 раз на день. Максимальна доза становить 20 мг 1 раз на день. Лікування ХСН бісопрололом потребує титрування. Пацієнти повинні мати стабільний стан (без гострої СН) на початку лікування. Лікування бісопрололом слід розпочинати поступово підвищуючи дозу залежно від індивідуальної реакції організму: 1,25 мг – 2,5 мг – 3,75 мг – 5 мг – 7,5 мг – 10 мг 1 р/день. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на день. Протягом періоду титрування рекомендується ретельний моніторинг важливих показників життєдіяльності (ЧСС, АТ) та симптомів серцевої недостатності. Не слід припиняти лікування різко або змінювати рекомендовану дозу без попередньої консультації з лікарем, який призначає препарат, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. Якщо потрібно призупинити лікування, рекомендується поступове зниження дози, тому що різке припинення може призвести до гострого погіршення стану пацієнта. **Побічні реакції.** Найчастіше виникають такі побічні реакції, як головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність. Часто (1/100, <1/10) або дуже часто (1/10) можуть виникати: *з боку нервової системи*: запаморочення, головний біль. *Серцево-судинні порушення*: брадикардія, посилення СН, відчуття холоду або оніміння в кінцівках, ортостатична гіпотензія. *З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, запор. *Загальні розлади та порушення умов введення:* астенія, втома. При появі будь-якого побічного ефекту або небажаної реакції слід проінформувати лікаря. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Ukraine, 02/2015, 2015-0023365

Посилання: 1. Grigorieva NY, Kuznetsov AN, Koroleva TV. Comparative evaluation of clinical efficacy and safety of the original drug and generic bisoprolol in patients with coronary heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. Серце 2012; 11 (4): 223-6.

* Бісопролол КРКА зареєстрований у різних країнах під різними назвами. Представлене дослідження було проведене з препаратом під назвою Niperten.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція «В-Г», офіс 127. Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67, e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Подагра: новые подходы к лечению заболевания

В рамках международного симпозиума Bone & joint diseases and age («Заболевания костно-мышечной системы и возраст»), который проходил 5-7 мая в г. Львове под эгидой Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, ведущие специалисты из 12 европейских стран обсуждали современные подходы к лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата.
Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, в решении которой в последние годы наметился явный прогресс, является лечение пациентов с подагрой.

Мастер-класс «Подагра: старая и новая эра заболевания» провел **президент Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк**.

Он напомнил присутствующим, что подагра известна с глубокой древности. Впервые состояние, напоминающее подагру, в V веке до н. э. описал Гиппократ, связав ее развитие с перееданием и нарушением состояния эндокринной системы. Знаменитый древнегреческий врач отмечал, что подагрой не болеют евнухи, мужчины до наступления половой зрелости и женщины до наступления менопаузы. В античном мире в течение более чем 700 лет развитие подагры связывали не только с перееданием, но и с половыми излишествами. В III веке Гален впервые описал подагрические тофусы. Термин «подагра» (в переводе с греческого – «капкан для ног») стал использоваться в XIII веке. В XVII-XVIII вв. подагра считалась заболеванием богатых людей и даже рассматривалась как атрибут высокого социального статуса. Тогда же распространился миф о том, что подагра предупреждает ряд других заболеваний, тем самым продлевая пациенту жизнь. И только в XIX веке ученые доказали, что развитие подагры связано с повышением уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемией). Гиперурикемия определяется при уровне мочевой кислоты >360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин и 420 мкмоль/л (7 мг/дл) у мужчин (W. Zhang, M. Doherty, 2006; O. Ogbera, A. Azenabor, 2010). В Институте геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины при обследовании 627 пациентов 20-29 лет гиперурикемия была выявлена у 21% мужчин и 18% женщин (В.В. Поворознюк, Г.С. Дубецкая, 2012).

Профессор В.В. Поворознюк подчеркнул, что проблема подагры все еще остается недооцененной как пациентами, так и врачами. Пациенты осознают необходимость приема препаратов для лечения подагры только во время приступа, хотя очень важно снижение уровня мочевой кислоты в период, когда симптомы отсутствуют, с целью профилактики последующих обострений и возможных осложнений заболевания. Врачи зачастую недооценивают влияние подагры на общее состояние и прогноз пациента. В числе других актуальных проблем – непонимание врачами основных терапевтических целей при подагре, неадекватный мониторинг мочевой кислоты в сыворотке крови, назначение неадекватных доз лекарственных препаратов для снижения уровня мочевой кислоты, начало или прекращение приема этих средств во время подагрической атаки. Докладчик напомнил, что доказано влияние подагры на уровень смертности. По данным C.F. Kuo и соавт. (2011), 15% больных подагрой умирают в течение 5 лет с момента возникновения заболевания.

Что важно знать практикующему врачу о механизмах развития подагрической атаки?

При фагоцитозе кристаллы моноурата натрия активируют инфламмасому NLRP3, что приводит к секреции интерлейкина-1β (ИЛ-1β). Это может вызвать дальнейшую продукцию ИЛ-1β и других воспалительных медиаторов, а в последующем – активацию клеток синовиальной линии и фагоцитов. Кристаллы моноурата натрия также индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, ИЛ-6 и 8, лейкотриены и алармины, за счет механизмов, независимых от секреции ИЛ-1. Прикрепление ИЛ-1β к соответствующему рецептору приводит к изменению экспрессии молекул адгезии и хемокинов, что в совокупности с воздействием других медиаторов воспаления способствует увеличению количества нейтрофилов. При хронической подагре с незначительным синовитом и частыми рецидивами атак эти воспалительные процессы, вероятно, продолжаются с потенциально непрерывным высвобождением медиаторов воспаления при наличии персистирующих кристаллов моноурата натрия.

Гиперурикемия возникает на фоне сверхпродукции уратов в организме (за счет пуриновых соединений из пищи, эндогенного синтеза пуринов, а также при снижении их экскреции). В итоге развивается подагра либо наблюдается бессимптомное накопление уратов в тканях, также может развиваться вызванное гиперурикемией поражение почек. Кроме того, известна связь гиперурикемии с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Несмотря на то что гиперурикемия – наиболее важный фактор риска подагры, сывороточный уровень мочевой кислоты не является фактором исключения или подтверждения данного заболевания: у многих людей с гиперурикемией не развивается подагра, а во время острой атаки сывороточный уровень мочевой кислоты может быть нормальным, поскольку она накапливается в тканях.

Профессор В.В. Поворознюк подчеркнул, что оптимальная терапия подагры предполагает как нефармакологические, так и фармакологические подходы. При назначении лечения необходимо учитывать специфические факторы риска (уровень мочевой кислоты, количество предшествующих атак, данные клинических и инструментальных исследований, стадию заболевания (асимптоматическая гиперурикемия, острый либо интермиттирующий артрит, период между приступами, хроническая тофусная подагра), а также общие факторы риска. Ключевыми аспектами лечения являются обучение пациента особенностям питания (избегание употребления пищи с высоким содержанием пуринов, в первую очередь морепродуктов и мяса), уменьшение приема алкоголя (особенно пива, ликера, вина), снижение массы тела при ожирении. Пациент должен понимать, что нарушение диеты провоцирует приступы подагры. Кроме того, некоторые лекарственные препараты (диуретики, низкие дозы аспирина, этамбутол, ниацин) могут вызывать приступы подагры, что необходимо учитывать и, по возможности, выбирать в таких случаях альтернативную терапию (A. Caspietal., 2000).

В последних рекомендациях EULAR по подагре указано, что колхицин или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами первой линии в лечении острого подагрического артрита. При отсутствии противопоказаний используются НПВП – хорошо известный класс препаратов, позволяющих воздействовать на воспаление и уменьшать выраженность болевого синдрома при подагре. Высокие дозы колхицина приводят к побочным эффектам, однако низкие дозы могут быть использованы у ряда пациентов. Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями. Целью такого лечения являются профилактика дальнейшего кристаллообразования и растворение уже имеющихся кристаллов моноурата натрия. При этом основная цель терапии, снижающей уровень уратов, – поддержание уровня мочевой кислоты <6 мг/дл, что требует регулярного мониторинга и коррекции дозы препарата. При лечении острой подагрической атаки используют аллопуринол в стартовой дозе 50-100 мг ежедневно с увеличением каждые 2-3 нед до достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

Профессор В.В. Поворознюк отметил, что в терапии подагры можно условно выделить старую и новую эру – последняя связана с появлением принципиально новых фармакологических средств. К «старой» терапии подагры, которая и сегодня не утратила своей актуальности, относят НПВП, глюкокортикоиды и колхицин (терапия воспаления), аллопуринол, пробенецид, бензобромарон (терапия гиперурикемии). Аллопуринол рассматривается как препарат выбора, поскольку эффективен в снижении уровня мочевой кислоты и не обладает высокой стоимостью.

В то же время существует ряд факторов, вынуждающих искать новые подходы к терапии подагры, в том числе разрабатывать новые фармакологические средства. В числе таких вызовов – сложности, связанные с комплайенсом (например, недопонимание пациентом цели терапии, особенно в перерывах между приступами); продолжение подагрических атак, несмотря на лечение; частые рецидивы приступов заболевания; ситуации, обусловленные коморбидностью. Серьезными проблемами являются сопряженные с терапией побочные эффекты и истинная непереносимость препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (N.J. Edwards et al., 2011). Известно, что побочные эффекты аллопуринола могут быть очень серьезными и даже носить жизнеугрожающий характер, особенно у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Сегодня появились новые терапевтические агенты для лечения как воспаления при подагре (например, канакинумаб), так и гиперурикемии. С целью минимизировать побочные эффекты терапии аллопуринолом и обеспечить высокую эффективность лечения подагры был разработан фебуксостат – новый непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы. Данный препарат минимально воздействует на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен, а его метаболизм осуществляется преимущественно в печени. Фебуксостат имеет ряд существенных отличий от аллопуринола: в частности, он обладает большей селективностью, характеризуется более длинным периодом полувыведения, легче дозируется; кроме того, к этому препарату не развивается перекрестной чувствительности, что позволяет применять его после терапии аллопуринолом у пациентов, которые плохо переносят последний (S. Singh et al., 2011). В США было проведено рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование FACT, в котором сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у больных подагрой с гиперурикемией ≥8,0 мг/дл (480 мкмоль/л). Стартовая доза фебуксостата составляла 40 мг/сут перорально, при необходимости после 2-4 нед терапии она увеличивалась до 80 мг ежедневно до достижения целевого уровня уратов. Исследование подтвердило высокую эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом и его преимущества, которые проявлялись как в более быстром достижении целевого уровня мочевой кислоты у пациентов, так и в существенно меньшей частоте побочных эффектов.

Сегодня фебуксостат рекомендуется во второй линии терапии для пациентов, у которых наблюдается непереносимость либо неадекватный ответ на аллопуринол или уникозурическую терапию. Также фебуксостат может применяться в первой линии терапии, если исходно существуют противопоказания к применению других препаратов либо имеет место высокий риск побочных эффектов. Регулирования дозы не требуется, отсутствуют данные в отношении использования у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или с серьезными нарушениями функции печени. В настоящее время имеются противопоказания для применения фебуксостата совместно с теофиллином.

Обсуждая проблему тофусной подагры, профессор В.В. Поворознюк также упомянул о высоком потенциале пегилированной уриказы при этом виде заболевания. Препарат пегилированной уриказы пока отсутствует в Украине, но используется в США, вводится внутривенно (8 мг каждые 2 нед) и позволяет существенно уменьшить размеры или полностью устранить тофусы. Применение этого препарата требует предварительной терапии антигистаминными средствами и глюкокортикоидами.

В то же время тофусы, представляющие собой отложение кристаллов мочевой кислоты в мягких тканях в виде очагов патологического уплотнения, образуются только при высоких показателях гиперурикемии и длительности заболевания более 5-6 лет. Адекватная терапия и модификация образа жизни на более ранних стадиях заболевания позволяют предупредить появление тофусов. Чем ниже значения, на уровне которых поддерживается концентрация уратов в сыворотке крови, тем меньше вероятность развития тофусов. Если с помощью адекватного лечения удается сохранить концентрацию мочевой кислоты <6 мг/дл, то риск развития тофусов существенно уменьшается, а прогноз пациента улучшается.

Это лишний раз подчеркивает значимость своевременного и адекватного лечения подагры, особенно с учетом пополнения арсенала врача новыми средствами.

Для справки

Фебуксостат – селективный непуриновый ингибитор фермента ксантиноксидазы, приводящего к образованию мочевой кислоты из пуринов. В отличие от аллопуринола, ингибирующего преимущественно редуцированную форму ксантиноксидазы, фебуксостат действует и на подкисленную ее форму. Используется для лечения гиперурикемии при хронической подагре и других явлениях, вызванных повышенным уровнем мочевой кислоты в крови.

Стандартная доза фебуксостата составляет 80 мг/день; при уровне мочевой кислоты ≥6 мг/дл суточная доза может составлять 120 мг.

Фебуксостат принимается перорально, быстро всасывается, его биодоступность мало зависит от приема пищи. Интенсивно метаболизируется системой энзимов УДФ-глюкуронилтрансфераз, период полувыведения составляет 5-8 ч (примерно равные количества выводятся с мочой и калом). Переносимость фебуксостата пациентами со слабо- и средневыраженной печеночной недостаточностью мало отличается от таковой у лиц с сохранной функцией печени. При мало- и средневыраженном нарушении функций почек корригирования доз фебуксостата не требуется. В самом начале лечения фебуксостат может увеличивать концентрации уратов и мочевой кислоты в плазме, поэтому инициация терапии не должна совпадать с периодом обострения подагры. Если обострение началось уже на фоне приема фебуксостата, то лечение этим препаратом не прерывается, а обострение лечится отдельно.

В Украине данный препарат зарегистрирован под торговой маркой Аденурик.

Подготовила ***Катерина Котенко***

«Солдатское сердце»: возможности кардиопротекции при посттравматическом стрессе

По материалам научно-практической конференции «Стресс и сердечно-сосудистые заболевания: национальная стратегия в современных условиях Украины» (4-5 мая, г. Киев)

В связи с сохраняющимся социальным и политическим напряжением в Украине термин «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР) становится все более привычным. Сегодня врачи должны учитывать психологическое состояние пациентов и те ситуации, в которых они пребывали или пребывают на момент обращения за медицинской помощью. Особенно это актуально для больных, пострадавших в ходе вооруженного конфликта на юго-востоке Украины, но не менее тяжелый стресс могут испытывать и люди, потерявшие близких, пережившие природные или транспортные катастрофы и другие события, выходящие за рамки повседневного человеческого опыта, представляющие угрозу для жизни и здоровья и травмирующие психику.

О влиянии стресса на сердечно-сосудистую систему и о том, как оптимизировать медикаментозную терапию кардиологического пациента с ПТСР, рассказал **руководитель отдела инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», профессор Валентин Александрович Шумаков**.

Он отметил, что наличие депрессии и тревоги у пациентов с кардиологическими заболеваниями существенно влияет на их прогноз, и сегодня этой проблеме уделяется большое внимание. Еще в конце прошлого столетия в исследованиях были получены данные, свидетельствовавшие о 4-кратном повышении уровня смертности у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в первые 6 мес постинфарктного периода при развитии депрессивных состояний. Метаанализ, проведенный в 2002 г. и посвященный исследованию депрессии как фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у здоровых лиц, продемонстрировал повышение ассоциированного с ней относительного риска приблизительно в 2,7 раза.

Депрессия и тревога – неизбежные спутники ПТСР, которое впервые было представлено в качестве клинического диагноза в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). В недавнем исследовании J.L. Kibler и соавт. (2014) показано, что ПТСР ассоциируется с увеличением риска развития метаболического синдрома на 41%, артериальной гипертензии – на 14,5%, снижением вариабельности сердечного ритма, повышением уровней провоспалительных цитокинов. Установлено также, что ПТСР приводит к драматическому увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе инфаркта миокарда и потребности в реваскуляризации. Современные авторы отмечают, что существует взаимосвязь между ПТСР и ССЗ – кардиологические пациенты в большей степени по сравнению с лицами без ССЗ подвержены развитию ПТСР, и это следует учитывать при оказании медицинской помощи таким больным (H. Tulloch et al., 2014). С ПТСР связан и синдром, обозначаемый термином «солдатское сердце», впервые описанный у солдат в 1872 г. (во времена гражданской войны в США) Джейкобом Мендесом Да Коста. Этот характерный симптомокомплекс включает тахикардию, повышенный уровень тревоги и одышку.

В настоящее время большой интерес вызывают возможности, связанные с применением бета-адреноблокаторов в лечении пациентов с ПТСР: препараты этой группы часто назначаются кардиологическим больным, кроме того, имеются данные об их способности влиять на компоненты ПТСР. Бета-адреноблокаторы обеспечивают быстрое противотревожное, вегетостабилизирующее действие и не сопровождаются седативным эффектом. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют об уменьшении психологической гиперреактивности на фоне приема бета-адреноблокаторов. В частности, установлена эффективность пропранолола в устранении посттравматических симптомов (Pitman et al., 2002; Vaiva et al., 2003).

В современной клинической практике бета-адреноблокаторы используются при ПТСР в комбинации с антидепрессантами, особенно при выраженных вегетативных расстройствах. Очевидно, что существует потребность в дальнейшем изучении эффектов бета-адреноблокаторов при ПТСР в рамках крупных контролируемых исследований, особенно интересно выяснить потенциальную пользу от их профилактического применения после травмирующего события с целью предотвращения развития ПТСР.

Безусловно, важным моментом в лечении пациентов с ПТСР является рациональный выбор препаратов с учетом профиля их безопасности. Если рассматривать с этой точки зрения группу бета-адреноблокаторов, то следует обратить внимание прежде всего на бисопролол – препарат с обширной доказательной базой, обладающий высокой селективностью по отношению к периферическим β_1-рецепторам (рис. 1). Известно, что от степени селективности бета-адреноблокаторов (способность избирательно блокировать β_1-рецепторы, не влияя на β_2-рецепторы) зависит риск развития побочных эффектов. Высокоселективный бисопролол обладает отличным профилем безопасности и хорошей переносимостью.

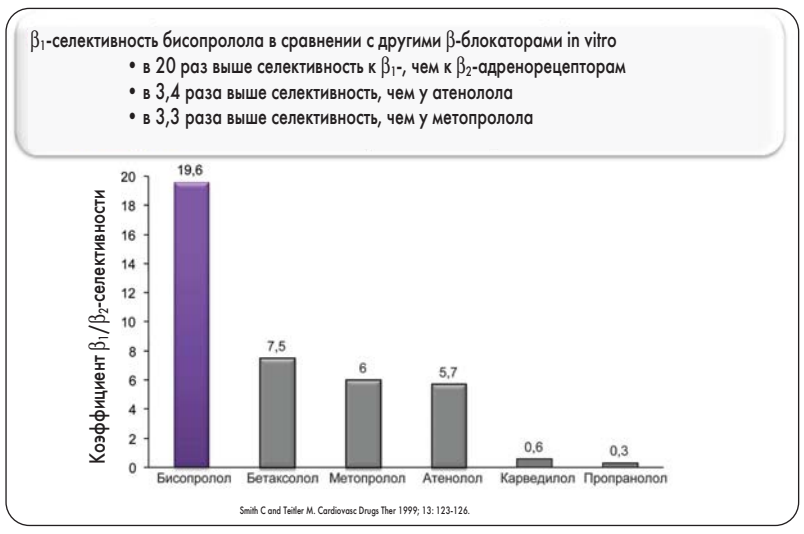


Рис. 1. Бисопролол обладает очень высокой β_1-селективностью

Рис. 2. Бисопролол не влияет на сексуальную функцию

В исследованиях показано, что бисопролол в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов не влияет на половую функцию (рис. 2). Это очень важный момент, учитывая, что пациенты мужского пола с показаниями к назначению бета-адреноблокаторов нередко отказываются от такой терапии, опасаясь развития сексуальной дисфункции. Кроме того, бисопролол благодаря минимальному воздействию на β_2-рецепторы практически не оказывает негативного влияния на функцию легких, периферическое кровообращение, метаболизм глюкозы и липидов. Таким образом, этот препарат можно назначать пациентам с различными сопутствующими состояниями – сахарным диабетом, дислипидемией, хроническим обструктивным заболеванием легких, которые сегодня часто встречаются в популяции кардиологических пациентов.

Бисопролол растворяется в жирах и воде и относится к категории амфифильных препаратов. Способность растворяться в жирах обусловливает высокую биодоступность бисопролола и другие фармакодинамические преимущества липофильных бета-адреноблокаторов. Бисопролол имеет два пути элиминации – почечную экскрецию и печеночный метаболизм, что обеспечивает большую безопасность его применения при сопутствующих поражениях печени и почек, а также у пожилых больных.

! Недавно на украинском рынке появился новый генерик бисопролола – Бисопролол КРКА. Отличительной особенностью Бисопролола КРКА является его терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату, доказанная в прямом сравнительном исследовании Head To Head, а доступная стоимость препарата позволяет назначить эффективное лечение большинству украинских пациентов.

Перечисленные преимущества бисопролола служат аргументом и в пользу назначения этого препарата пациентам с ПТСР, тем более что у таких больных ожидается более высокая частота встречаемости дислипидемий и других компонентов метаболического синдрома. Так, в исследовании S.M. Hammad (2012) обнаружено многократное увеличение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и провоспалительных цитокинов у пациентов с ПТСР, перенесших инфаркт миокарда, а результаты анализа, проведенного Roland von Kanel (2010), свидетельствуют о том, что ПТСР связан с повышением частоты возникновения дислипидемий.

Показано также, что использование статинов нивелирует данные нарушения при ПТСР (S.M. Hammad, 2012), более того, в небольшом клиническом исследовании установлена эффективность статинов в увеличении выживаемости участников боевых действий с ПТСР (N. Ahmad et al., 2011).

Следует учитывать и наличие у статинов доказанной способности замедлять темпы прогрессирования атеросклеротического процесса. Большой интерес в этом отношении вызывает розувастатин, который продемонстрировал данный эффект наряду с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП в исследовании ASTEROID у пациентов с ИБС и в исследовании METEOR у больных с субклиническим атеросклерозом.

В недавнем исследовании Raber и соавт. (2014) установлено, что терапия розувастатином в дозе 40 мг/сут в течение 13 мес способствовала уменьшению объема атеросклеротических бляшек в проксимальных отделах неинфарктзависимых артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Таким образом, проведение высокодозовой терапии розувастатином с целью влияния на процесс атерогенеза целесообразно как при вторичной профилактике, так и на стадии формирования атеросклеротической бляшки.

Розувастатин – препарат, обладающий наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, и его назначение в адекватных дозах в большинстве случаев способствует достижению целевых уровней липидов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

! Очень важно, что украинские врачи имеют возможность назначать пациентам качественный европейский розувастатин – препарат Роксера с самым широким спектром дозировок, что делает его применение особенно удобным у разных категорий больных.

Кроме стандартных дозировок розувастатина, знакомых врачам (5, 10, 20 и 40 мг), Роксера доступна в уникальных дозировках 15 и 30 мг. Изучение эффектов розувастатина, применяемого в этих дозировках, показало, что прием Роксеры 15 мг/сут обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП почти на 50%; данная стратегия может рассматриваться как оптимальный выбор для пациентов с ИБС. Доза розувастатина 30 мг/сут показана для проведения интенсивной статинотерапии, когда применение максимальной дозы – 40 мг – по каким-либо причинам нежелательно.

Таким образом, оценивая риски у пациентов с ССЗ, следует принимать во внимание и возможное наличие ПТСР. Для обеспечения максимального эффекта в лечении таких больных кардиологи должны активно сотрудничать с психиатрами и неврологами, налаживать партнерские взаимоотношения с пациентами и назначать препараты, если не уменьшающие, то, по крайней мере, не усугубляющие последствия ПТСР.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

КоПлавікс®

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

ОПТИМАЛЬНІ ДОЗИ[1]
Встановлений профіль безпеки[4]

СУЧАСНА ФОРМА ВИПУСКУ[2]
Фіксована комбінація

ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ[3]
Зменшення кількості таблеток

–25%*

А тепер й більш доступне лікування для пацієнтів!*

Клінічні характеристики[4].

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 тромболізису.

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

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

* В рамках Медично-соціальної програми «ДОПОМОГА СЕРЦЮ» пацієнти, що перенесли гострий коронарний синдром, мають можливість з метою підвищення прихильності до лікування отримувати протягом 12 місяців. інформацію щодо ризиків виникнення та засобів профілактики серцевих нападів і важливості дотримання рекомендованого лікарем курсу лікування, а також наростаючу знижку на препарат Коплавікс® від 15% до 25% на упаковку з урахуванням ПДВ від роздрібної ціни в аптеках-учасниках програми. Організатор програми: ТОВ «Медікард». З деталями програми можна ознайомитися за телефоном 0 800 210 900. Дзінки у межах України безкоштовні. Пропозиція 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 скорочено. Для отримання повної інформації про побічні реакції та особливості використання обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Коплавікс®. Р.П. в Україні № UA/11680/01/02. Наказ МОЗ України № 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 «Санофі-Авентіс 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

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

«Солдатское сердце»: возможности кардиопротекции при посттравматическом стрессе
В.А. Шумаков 5

ХСН при коморбидных состояниях: выбор оптимального β-блокатора
Е.А. Коваль. 19

Менопауза та фактори серцево-судинного ризику
О.І. Мітченко. 20-21

Системные васкулиты: диагностический поиск в реальной клинической практике
А.П. Кузьмина 42-44

КАРДІОЛОГІЯ

Улучшение прогноза у пациентов с различными формами ИБС: составляющие успеха
О.И. Жаринов, В.И. Целуйко. 8-9

Пропафенон в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий: украинский опыт
О.С. Сычев, Е.Н. Романова, С.А. Правосудович 10

Стратификация кардиоваскулярного риска: современные подходы к определению и оценке
М.И. Лутай 12-13

Неиспользованные возможности в лечении артериальной гипертензии
А.В. Бильченко. 14-15

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь: оновлений алгоритм дій
В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук 17

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: мультидисциплинарный подход к решению проблемы
Г.В. Дзяк, А. Рейнкевич, О.С. Сычев и др. 22-23

Клінічний випадок використання ранолазину у пацієнтки з мікросудинною стенокардією та фібриляцією передсердь
Н.Ю. Осовська 24-26

Анализ клинической симптоматики у пациента с сердцебиениями/тахикардией
E. Asensio-Lafuente 28-29

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: как оптимизировать соотношение польза/риск у трудных пациентов
О.С. Сычев, О.И. Жаринов, О.И. Иркин 31-32

Качество жизни как фундаментальная цель терапии хронической сердечной недостаточности
Л.Г. Воронков. 33

Сумарний серцево-судинний ризик
К.А. Бобришев 34-38

Опыт применения препарата Розулип у пациентов с дислипидемией и наличием факторов сердечно-сосудистого риска
А.М. Фучко 39

Возможности метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца
Л.Н. Бабий 40

РЕВМАТОЛОГІЯ

Подагра: новые подходы к лечению заболевания
В.В. Поворознюк 2

Современные подходы к нехирургическому лечению остеоартроза
О.Б. Яременко, Lucio Cavicchioli. 46-47

EULAR-2015: новости конгресса 48

Забезпечення послідовності ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом: від дитячого до дорослого ревматолога
М.Б. Джус. 50-51

Иммуногенность и анти-ФНО-терапия: влияние на эффективность и возможности коррекции
Д.Л. Федьков 52

Улучшение прогноза у пациентов с различными формами ИБС: составляющие успеха

По материалам научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии и кардиохирургии» (11 июня, г. Киев)

Антитромбоцитарная терапия для пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска является жизнеспасающим лечением. От регулярности и длительности приема антиагрегантов во многом зависит течение ишемической болезни сердца (ИБС) и прогноз при этом заболевании. Оптимизации антитромбоцитарной терапии при разных формах ИБС были посвящены доклады известных украинских ученых-кардиологов, прозвучавшие в ходе конференции.

Вопросам диагностики и лечения стабильной ИБС был посвящен доклад **заведующего кафедрой функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Олега Иосифовича Жаринова.**

– Стабильная ИБС достаточно разнообразна с точки зрения механизмов возникновения ишемии (основным все же является стенозирующий стеноз коронарных артерий) и с точки зрения клинических проявлений. В целом же стабильная ИБС – это определенный этап между двумя периодами нестабильности заболевания, и врачам следует помнить об этом, назначая лечение таким пациентам.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 года стратегия ведения пациентов со стабильной ИБС ориентирована на достижение двух задач – уменьшение симптомов стенокардии и предупреждение СС-осложнений, то есть улучшение прогноза. Коррекция факторов риска, в том числе с помощью усилий, направленных на повышение информированности пациентов, – важный аспект ведения таких больных. Что касается медикаментозной терапии, обладающей доказанной эффективностью в снижении риска СС-событий, то мы можем принципиально рассматривать назначение трех групп препаратов: антиагрегантов, статинов и при наличии показаний (сопутствующая артериальная гипертензия, фракция выброса левого желудочка ≤40%, диабет или хроническая почечная недостаточность) – блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) – важный компонент лечения пациентов с ИБС, и соотношение польза/риск при ее длительном применении определяется прежде всего степенью СС-риска пациента. Чем больше оснований для опасений по поводу дестабилизации ИБС, тем более убедительной является необходимость длительного назначения ДАТ. Главным аргументом для добавления к схеме антитромбоцитарной терапии второго компонента (чаще всего – клопидогреля) является доказанное улучшение прогноза выживания у пациентов, перенесших острые формы ИБС. Так, в исследовании CURE добавление клопидогреля к ацетилсалициловой кислоте (АСК) при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST) обеспечивало преимущества в снижении риска ишемических осложнений (СС-смерти, инфаркта миокарда – ИМ или инсульта) уже в первые часы после развития события, которые сохранялись в течение всего периода приема ДАТ – 12 мес. Снижение риска развития ишемических событий на фоне ДАТ с клопидогрелем в этом исследовании составило 20% по сравнению со стандартной терапией ОКСбпST.

Улучшение прогноза по крайней мере в течение 1 года при проведении ДАТ с клопидогрелем было показано и в других клинических рандомизированных исследованиях с участием пациентов с различными формами ОКС и разными стратегиями ведения. В настоящее время для больных с ОКС экспертами ESC (2014) рекомендовано добавление клопидогреля к АСК как можно раньше и проведение ДАТ на протяжении как минимум 12 мес, то есть в период, когда пациенты переходят в категорию стабильных больных, но существует высокий риск дестабилизации.

Вопрос о возможности продления ДАТ у пациентов, имеющих очень высокий риск ишемических осложнений, особенно активно обсуждается в последнее время. Чаще всего такой вопрос возникает в отношении больных, перенесших ОКС и/или стентирование коронарных артерий. Для того чтобы получить на него ответ, было организовано исследование DAPT, включившее пациентов с имплантированными стентами, 43% из которых перенесли ОКС. В этом исследовании изучали эффекты продленной до 30 мес ДАТ с использованием тиенопиридина и АСК (в 65% случаев использовали оригинальный клопидогрель, Плавикс®). Как показали результаты исследования DAPT, продление ДАТ до 30 мес способствовало достоверному уменьшению риска развития тромбоза стентов (на 71%), ИМ (на 53%) и комбинированной конечной точки – смерть/ИМ/инсульт (табл. 1).

Увеличение частоты умеренных кровотечений на фоне продленной ДАТ было ожидаемым, и это подчеркивает необходимость тщательного отбора больных для такой терапии. Очевидно, что **у пациентов со стабильным течением ИБС наличие высокого риска ее дестабилизации и развития ишемических осложнений может служить основанием для продления ДАТ при условии низкого риска кровотечений.**

Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко сделала акцент на важности сохранения приверженности к длительной ДАТ у пациентов с высоким риском СС-событий и рассмотрела пути ее повышения.

– Больные, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к особой категории в связи с наличием высокого риска атеротромботических осложнений. Согласно рекомендациям ESC/EACTS 2014 года таким пациентам ДАТ (АСК + ингибитор P2Y12-рецепторов) должна быть назначена как можно раньше на длительный срок, и эти рекомендации имеют высший уровень доказательств (табл. 2).

У больных высокого риска регулярный и длительный прием антиагрегантов означает возможность улучшения прогноза и сохранение жизни, тогда как отказ от этого вида терапии влечет увеличение риска СС-осложнений и смерти. Это было продемонстрировано, в частности, в исследовании R. Rossini et al. (2011) по изучению влияния длительности ДАТ на течение заболевания у пациентов со стентами с лекарственным покрытием (DES). Показано, что при ранней отмене ДАТ риск развития осложнений (смерть, серьезные СС-события, ИМ с подъемом сегмента ST) достоверно увеличивается, при этом частота событий зависит от времени отмены терапии – чем раньше произошла отмена, тем выше риск осложнений (рис. 1).

Вопрос о возможном продлении ДАТ на срок более 12 мес у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, возник в связи с получением данных о сохранении высокого риска тромботических осложнений. Так, результаты реестра, в котором изучали исходы у пациентов с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) на протяжении 2 лет после процедуры (Real World Paris Registry), показали, что частота СС-событий через 1 год и через 2 года после ЧКВ возрастает более чем в 2 раза (с 23 до 57%) (R. Mehran, 2011) (рис. 2).

В рамках этого реестра проанализировали также связь между приверженностью больных к ДАТ и частотой крупных СС-событий. Оказалось, что **у пациентов с плохой приверженностью к лечению достоверно возрастала частота развития спонтанного ИМ, тромбозов стентов, потребности в реваскуляризации, больших кровотечений**.

Тем более важными являются результаты исследования DAPT, которые продемонстрировали возможности, связанные с продлением ДАТ до 30 мес у пациентов, перенесших стентирование. Это исследование охватило 452 клинических центра из 11 стран и почти 10 тыс. пациентов с имплантированными металлическими стентами и стентами с лекарственным покрытием, с ОКСбпST и ОКСпST, стабильной и нестабильной стенокардией в анамнезе. Снижение риска развития наиболее частых осложнений у этих больных на фоне продленной ДАТ – ИМ, тромбозов стентов, смерти – свидетельствует о наличии неиспользованного потенциала в лечении пациентов высокого и очень высокого риска.

Однако возникает другой вопрос – как обеспечить приверженность таких пациентов к длительной ДАТ? О том, что приверженность к приему антитромбоцитарных препаратов у многих пациентов с ОКС снижается вскоре после выписки из стационара, свидетельствуют результаты как зарубежных, так и украинских исследований. По данным украинского реестра STIMUL (С.В. Валуева, 2012), включившего более 1 тыс. пациентов с острым Q-ИМ, только 20% больных принимают ДАТ с клопидогрелем через 6 мес после развития события, через 12 мес количество таких больных минимально.

Результаты ретроспективного анализа реального приема клопидогреля пациентами с ОКСбпST и медикаментозной стратегией ведения (более 16 тыс. участников) показали, что только 30% из них продолжили лечение клопидогрелем сразу после выписки из стационара. 2/3 больных прервали прием указанного препарата сразу

Таблица 1. Исследование DAPT*. Двойная антитромбоцитарная терапия: 12 или 30 мес?

Показатель	ДАТ 30 мес, n=5020 (%)	ДАТ 12 мес, n=4941 (%)	ОР (95% ДИ)	P
Тромбоз стента	0,4	1,4	0,29 (0,17-0,48)	<0,001
Смерть/ИМ/Инсульт	4,3	5,9	0,71 (0,59-0,85)	<0,001
Инфаркт миокарда	2,1	4,1	0,47 (0,37-0,61)	<0,001
Тяжелое кровотечение	0,8	0,6	0,2 (0,37-0,61)	0,15
Умеренное кровотечение	1,7	1,0	0,7 (0,2-1,2)	0,004

* 65% – клопидогрель + АСК; 35% – прасугрель + АСК.

Таблица 2. Рекомендации по длительности ДАТ у больных с ОКС (ESC, 2014), инвазивная стратегия

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

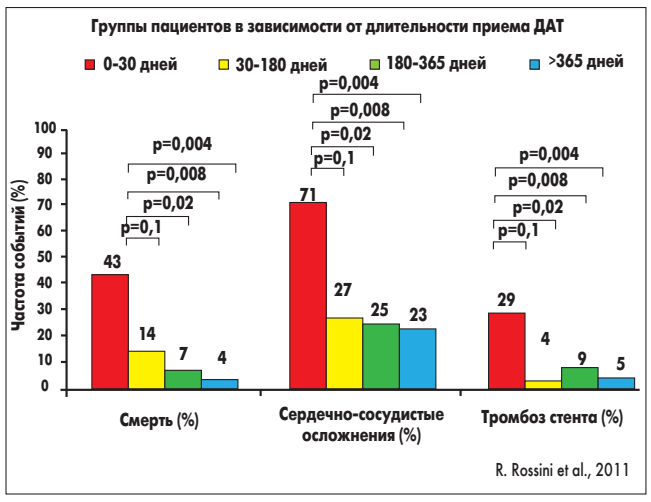


Рис. 1. Влияние длительности ДАТ на частоту осложнений у пациентов после стентирования с DES

Рис. 2. Двухлетнее проспективное обсервационное исследование приема ДАТ (регистр PARIS)

после выписки. В последующем возобновили лечение клопидогрелем только 10,8% пациентов, и почти в 40% случаев это было обусловлено необходимостью проведения ЧКВ, выполненного в течение 23 дней после выписки у каждого 4-го больного, прекратившего прием клопидогреля. Эти же авторы показали, что **удержание пациентов на длительной терапии клопидогрелем приводит к снижению риска смерти от всех причин (M. Solomon et al., 2014)**.

По нашим собственным наблюдениям, сделанным в рамках небольшого исследования с включением пациентов, перенесших ИМ, только 5% из них сохраняли приверженность к приему жизнеспасающих препаратов в течение 3 лет. Около 30% больных были относительно привержены к назначенной терапии (принимали 3 группы препаратов, включая антиагреганты, но не всегда в адекватных дозах). Сравнение исходов через три года у пациентов, выполнявших назначения врачей, и у пациентов с плохой приверженностью (принимали ≤2 препаратов) показало, что у последних достоверно чаще развивался ИМ с необходимостью повторной госпитализации.

Таким образом, низкая приверженность к приему жизнеспасающих препаратов – ведущая причина развития осложнений и смерти после выписки у больных с ОКС, и важной задачей врача, помимо назначения терапии, является обеспечение реального соблюдения рекомендаций пациентами.

Как показали результаты исследования M. Brown, на приверженность пациентов к длительной медикаментозной терапии влияют несколько факторов, среди которых: наличие знаний о влиянии препаратов на течение заболевания и прогноз, способность к самоконтролю приема препаратов, влияние окружения и стоимость лечения. Очевидно, что на часть этих факторов врач может повлиять, к примеру, разъясняя больным, что отказ от приема препаратов сопряжен с ухудшением их состояния и может стоить им жизни. От настойчивости врача во многом зависит ответственное отношение пациента к соблюдению рекомендаций. По данным нашего собственного исследования, ежемесячное напоминание по телефону пациентам с ИМ о важности приема назначенных препаратов обеспечивает более высокую приверженность к антитромбоцитарной терапии через 6 мес после выписки из стационара. Еще больший эффект обусловливает активное вмешательство – регулярное обследование пациентов с проведением ЭКГ-исследования, оценки уровня липидов, глюкозы крови и т.д. **В целом у пациентов с постоянным активным контролем процесса лечения через 6 мес после выписки приверженность к приему препаратов составляла 80%, в группе контроля – 40%.** Но самое важное, что активный врачебный контроль и связанная с ним более высокая приверженность к терапии привели к достоверному снижению частоты развития суммарной конечной точки (нестабильная стенокардия/повторный ИМ, госпитализация по поводу стабильной стенокардии или сердечной недостаточности, острые нарушения мозгового кровообращения, СС-смерть).

Еще один механизм влияния на приверженность больных к лечению – назначение качественного препарата, обладающего убедительной доказательной базой эффективности и безопасности при длительном применении. Это требование должно соблюдаться особенно жестко в отношении пациентов с высокими рисками – перенесших ОКС, стентирование коронарных артерий, с сосудистыми событиями или кровотечениями в анамнезе. Если терапия пациенту высокого риска назначается с целью продления жизни (а именно для этого назначается ДАТ), единственным правильным решением является использование оригинальных препаратов, для которых в рандомизированных контролируемых исследованиях были получены доказательства влияния на выживаемость. Учитывая, что проблема биоэквивалентности оригинальных и генерических препаратов остро стоит во всем мире, мы не можем экстраполировать результаты, полученные в исследованиях с оригинальными молекулами, на генерики и, соответственно, при применении последних нельзя ожидать эффектов, которые были получены в исследованиях с оригинальными средствами. Кроме того, в исследованиях с использованием генерических препаратов (если таковые вообще проводятся) длительность наблюдения всегда небольшая, а жесткие клинические точки не исследуются.

В качестве примера можно привести клопидогрель – препарат, который имеет большое количество генериков.

При сравнении результатов лечения оригинальным клопидогрелем (гидрогенсульфатная соль) и его генериками (другие фармацевтически приемлемые соли) у более 1,5 тыс. пациентов с различными формами ОКС было показано, что антитромбоцитарная активность генерических препаратов существенно ниже по сравнению с оригинальным – препаратом Плавикс®, что свидетельствует о необходимости более тщательного постмаркетингового контроля генерических препаратов клопидогреля (D. Caldeira, 2013).

По данным сравнительного анализа результатов применения генерического и оригинального клопидогреля (J.C. Kovacic, S. Mehran et al., 2014), проведенного у пациентов с ЧКВ в клинике Mount Sinai Hospital (г. Нью-Йорк, США), использование генерического клопидогреля ассоциировалось с резким увеличением (в 2,7 раза) частоты развития тромбозов стента даже с учетом всех поправок на генетические и другие факторы риска.

Плавикс® – это препарат, назначая который, мы не опасаемся непредвиденных побочных реакций и можем быть уверенными в эффективности терапии, а уверенность врача – это важное условие убежденности пациента в необходимости выполнения рекомендаций.

Еще одним шагом в сторону увеличения приверженности пациентов высокого риска к ДАТ стало появление на украинском рынке оригинальной фиксированной комбинации клопидогреля и АСК – препарата Коплавикс®. Использование фиксированных комбинаций положительно влияет на приверженность к терапии – чем меньшее количество таблеток вынужден принимать пациент, тем лучше он придерживается рекомендаций врача. Так, прием фиксированной комбинации клопидогреля и АСК (Коплавикс®) более чем в 2 раза снижает количество больных с недостаточной приверженностью к терапии (P. Degaro et al., 2014).

Таким образом, назначение ДАТ пациентам высокого риска является сегодня стандартным подходом, и необходимость продления такой терапии после первого года лечения в ряде случаев становится все более очевидной. Приверженность пациентов к постоянной и длительной ДАТ – фактор, определяющий эффективность лечения и, следовательно, влияющий на прогноз пациентов. Убежденность врача и больного в том, что назначенная терапия поможет избежать развития серьезных осложнений – важное условие строгого соблюдения всех назначений и достижения главной цели лечения – продления и сохранения жизни.

По окончании конференции авторы докладов ответили на несколько вопросов, расставив важные акценты в области проведения антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого тромботического риска в реальной клинической практике.

Как часто возникают кровотечения при приеме ДАТ, и какова тактика прекращения/возобновления ДАТ после кровотечения?

Профессор О.И. Жаринов:

– Безусловно, проблема геморрагических осложнений при одновременном применении двух антитромбоцитарных препаратов реально существует. В то же время в крупном исследовании DAPT (2014) частота больших кровотечений на фоне ДАТ (АСК + клопидогрель либо прасугрель) не превышала 0,8%, умеренных – 1,7% в год. Следовательно, у пациентов с высоким риском атеротромботических событий польза ДАТ может быть существенно большей, чем риск кровотечений. Логично предположить, что **частота кровотечений может увеличиваться при применении препаратов, более выражено ингибирующих агрегацию тромбоцитов (прасугрель, тикагрелор).**

При развитии острого кровотечения прием ДАТ следует прекратить незамедлительно. После остановки желудочно-кишечного кровотечения антитромбоцитарная терапия АСК может быть возобновлена уже через 24 часа на фоне приема ингибитора протонной помпы (например, пантопразола); добавить клопидогрель можно через 3-5 дней. При возникновении кровотечения на фоне использования одной из современных схем ДАТ (например, АСК + тикагрелор) не исключена возможность применения в будущем другой схемы, для которой доказан меньший риск развития кровотечений (АСК + клопидогрель). Если же у пациента сохраняется высокий риск рецидива кровотечения, возникшего во время проведения ДАТ, то в дальнейшем возможен переход на монотерапию клопидогрелем как более безопасным препаратом.

Насколько опасной может быть замена оригинального клопидогреля на генерический препарат?

Профессор О.И. Жаринов:

– Как правило, после реваскуляризационных вмешательств в реальной клинической практике мы предпочитаем использовать оригинальный клопидогрель, который обеспечивает более предсказуемый эффект угнетения агрегации тромбоцитов. Существует немало доказательств того, что переход с генерических форм клопидогреля на оригинальный препарат ассоциируется с дополнительным снижением активности тромбоцитов. Таким образом, отказ от оригинального клопидогреля в пользу генерика может быть сопряжен с повышением риска атеротромботических осложнений, что особенно опасно в течение первого года после перенесенных событий либо реваскуляризационных вмешательств.

За последние несколько лет накоплен достаточный опыт применения антитромбоцитарного препарата тикагрелора при стентировании коронарных артерий. Но в реальной практике врачи сталкиваются с необходимостью его отмены как по медицинским, так и по социальным показаниям. Какую антитромбоцитарную терапию Вы бы посоветовали продолжить принимать пациенту после прекращения приема тикагрелора? Как при этом максимально снизить риск тромбоза стента?

Профессор В.И. Целуйко:

– В Украине единственным ингибитором P2Y12-рецепторов, который можно назначить после отмены тикагрелора, связанной с его непереносимостью или другими причинами, является клопидогрель. Для снижения риска тромбоза стента в течение первых недель после установки стента лучше применять нагрузочную дозу клопидогреля – 600 мг. Тикагрелор – оригинальный препарат, и переход необходимо осуществлять на оригинальный клопидогрель – это логично. Тем более, что цена препарата Плавикс® для пациентов, участвующих в медико-социальной программе «Помощь сердцу», сегодня не превышает таковую некоторых европейских генериков клопидогреля.

В уже упоминавшемся реестре (C. Kovacic, S. Mehran et al., 2014) **риск тромбоза стентов у пациентов, подвергшихся ЧКВ, увеличивался почти в 3 раза при переводе с оригинального клопидогреля на генерический, что объясняют разным влиянием препаратов на агрегацию тромбоцитов.** Для сравнения – в исследовании PLATO у пациентов с ОКС с планируемым коронарным вмешательством разница в снижении риска тромбозов стентов между группами тикагрелора и клопидогреля была не настолько велика – 1,3 и 1,9% соответственно. Прежде чем назначить генерический клопидогрель в ситуации, когда риск атеротромботических событий особенно высок, каждому из нас следует ответить на вопрос – действительно ли исчерпаны все аргументы в попытках убедить пациента и его родственников в необходимости приема качественного оригинального препарата с доказанной эффективностью и безопасностью? Врач, назначающий генерический клопидогрель пациенту после ЧКВ, должен отдавать себе отчет в том, какому риску он подвергает больного.

К какой схеме двойной антитромбоцитарной терапии более привержены пациенты – АСК + тикагрелор или АСК + клопидогрель? Не отражается ли более сложная схема приема тикагрелора на приверженности к лечению в реальной клинической практике?

Профессор В.И. Целуйко:

– Мы назначаем нашим пациентам с ИБС, ОКС, установленными стентами 4-5 лекарственных средств (антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы), и каждое из них следует принимать длительно. Учитывая, что большинство этих больных пожилого возраста, и многие из них имеют церебральные осложнения, сопряженные с ухудшением когнитивных функций, максимально упрощенный режим приема препаратов – важное условие их регулярного приема. Тикагрелор принимается 2 раза в сутки, а отдельный прием АСК еще более усложняет схему терапии, и этот фактор не способствует сохранению приверженности к ней пациентов. Назначение фиксированной комбинации АСК и клопидогреля (Коплавикс) для приема однократно в течение суток – это тот шаг, который позволяет в реальной практике повысить вероятность соблюдения наших рекомендаций, и эту возможность, безусловно, следует использовать.

Еще один момент, о котором следует помнить, – далеко не всегда приверженность пациентов к терапии зависит от ее стоимости. В одном из зарубежных исследований показано, что даже наличие медицинской страховки и полная компенсация затрат на медикаментозную терапию не являются гарантией четкого выполнения пациентами врачебных назначений. Очевидно, что во многих случаях большую роль все же играет убежденность врача и степень авторитетности его мнения для больного.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Пропафенон в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий: украинский опыт

По материалам V Научно-практической конференции Ассоциации аритмологов Украины (19-20 мая, г. Киев)

Медикаментозная кардиоверсия – важный этап ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) со стратегией контроля и поддержания синусового ритма. О том, какие инструменты имеются сегодня в распоряжении украинских врачей для проведения медикаментозной кардиоверсии при ФП и как правильно ими пользоваться рассказали ведущие специалисты в области аритмологии в ходе мастер-класса, посвященного использованию пропафенона у пациентов с ФП.

Руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев отметил, что возможности проведения медикаментозной кардиоверсии в Украине крайне ограничены в связи с отсутствием на рынке большинства препаратов, рекомендованных с этой целью у пациентов с ФП без структурных заболеваний сердца или же с заболеваниями легкой/средней степени тяжести. Тем более значимой является регистрация в нашей стране внутривенной формы антиаритмического препарата I класса пропафенона (препарат Пропанорм®) – пероральную форму этого лекарственного средства украинские специалисты успешно применяют вот уже в течение нескольких лет для реализации метода «таблетка в кармане». Пропафенон – препарат, который предоставляет возможность быстрого осуществления кардиоверсии у пациентов с недавно развившейся ФП без или с минимальными структурными изменениями миокарда – в исследованиях показано, что по скорости наступления эффекта в/в форма пропафенона превосходит в/в амиодарон и флекаинид.

Пропафенон для в/в введения был зарегистрирован в Украине после 16-летнего перерыва, поэтому важно напомнить, а многих врачей – научить – правильно использовать этот эффективный инструмент для восстановления синусового ритма (СР) при ФП. Пропанорм® выпускается в ампулах в виде раствора для инъекций, не требующего дополнительного разведения – 1 ампула 35 мг в 10 мл готового раствора. Схема внутривенного введения пропафенона представлена на рисунке. ЭКГ-критериями, на которые следует ориентироваться при в/в введении пропафенона, являются ширина комплекса QRS и длительность интервала QT: при расширении комплекса QRS или удлинении интервала QT более чем на 20% в/в введение препарата следует прекратить.

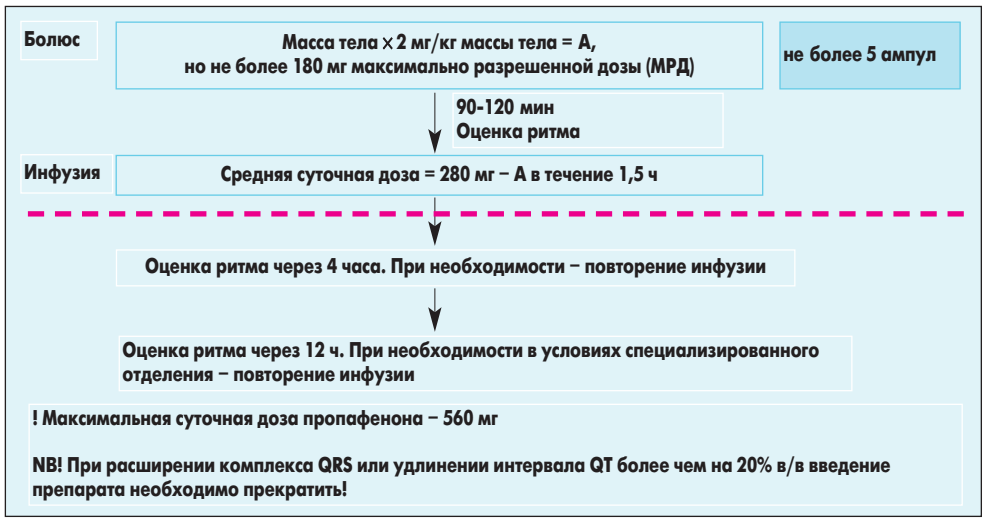


Рис. Схема внутривенного введения пропафенона (Пропанорм®)

Необходимо знать, что противопоказаниями для использования пропафенона являются: дисфункция синоатриального или АВ-узла; полная блокада ножек пучка Гиса; удлинение интервала QT (за исключением одного генотипа, при котором показаны антиаритмики I класса, в том числе пропафенон); синдром Бругада; врожденные, ревматические и протезированные пороки сердца; острый коронарный синдром (ОКС); Q-инфаркт в анамнезе; гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия; декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <45%; выраженная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – толщина стенки ≥14 мм.

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в отделе аритмий, было посвящено оценке эффективности и безопасности в/в формы пропафенона при проведении медикаментозной кардиоверсии у пациентов с ФП (О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибна, 2015). В исследование были включены 86 пациентов без выраженных структурных изменений миокарда, средний возраст которых составил 56 лет. Дизайн исследования предполагал использование на начальном этапе разовой болюсной дозы пропафенона (Пропанорм®), определяемой из расчета 2 мг/кг массы тела (но не более максимально разрешенной дозы – МРД – 180 мг), с последующей оценкой ритма через 90-120 мин после введения препарата. При отсутствии кардиоверсии применяли в/в капельную инъекцию пропафенона на протяжении 10 минут в индивидуально подобранной дозе, после чего вновь оценивали ритм в течение 24 часов.

В данном исследовании пропафенон продемонстрировал высокую эффективность в восстановлении СР у пациентов с пароксизмом ФП длительностью до 48 часов без или с минимальной структурной патологией сердца. Согласно результатам исследования у 74% пациентов СР был восстановлен путем болюсного введения пропафенона, в целом же медикаментозная кардиоверсия с использованием указанного препарата оказалась высокоэффективной в 91% случаев. Таким образом, комбинированное применение пропафенона – болюс + инфузия – способствовало увеличению количества пациентов с ФП с успешным восстановлением СР. Кроме того, было отмечено, что более раннее начало введения пропафенона обеспечивает большую эффективность медикаментозной кардиоверсии.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елена Николаевна Романова рассказала об особенностях применения пропафенона в купировании пароксизмов ФП при использовании тактики «таблетка в кармане», предполагающей прием пациентами пероральных препаратов (пропафенона) в амбулаторных условиях.

В современных рекомендациях ESC указывается, что пероральная форма пропафенона (450-600 мг) может быть безопасной и эффективной при использовании в амбулаторном лечении пациентов с ФП. Стратегия «таблетка в кармане», то есть самостоятельный прием препарата при возникновении пароксизма ФП, может использоваться у отдельных больных с выраженной симптоматикой и нечастыми (от 1 раза в мес до 1 раза в год) эпизодами аритмии. Отбор пациентов для осуществления данного подхода должен быть тщательным, с учетом всех имеющихся показаний и противопоказаний; перед назначением амбулаторного приема пропафенона следует убедиться в безопасности такого подхода в стационарных условиях. Результаты проведенных ранее контролируемых исследований у госпитализированных больных с ФП продемонстрировали достаточно высокую эффективность применения пероральной формы пропафенона в первые 6 ч от начала пароксизма, превосходящую таковую не только у плацебо, но и у других антиаритмических препаратов.

Е.Н. Романова рассказала о собственном опыте применения пероральной формы пропафенона (Пропанорм®) и представила результаты клинического исследования, проведенного в отделе аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» с использованием этого препарата в лечебной тактике «таблетка в кармане» (О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибна, 2014). Для назначения приема пропафенона в амбулаторных условиях были отобраны пациенты с ФП, у которых купирование пароксизмов с помощью пропафенона в стационарных условиях оказалось успешным (86% случаев). Пропафенон для амбулаторного приема назначали в контролирующей дозе 150 мг 3 раза в день (каждые 8 ч), предупредив пациентов о необходимости самостоятельного использования метода «таблетка в кармане» в случае возникновения пароксизмов ФП. Средняя доза пропафенона для купирования пароксизмов ФП в амбулаторных условиях была меньшей по сравнению с использовавшейся на стационарном этапе и составила 350 мг/сут. Данное исследование продемонстрировало хорошую эффективность пропафенона в контроле СР через 1 мес от начала наблюдения (78% пациентов с сохраненным СР) и через 3 мес (64% пациентов с сохраненным СР). В конце срока наблюдения – через 9 мес – доля пациентов с сохраненным СР составила 43%, что свидетельствует об удовлетворительном эффекте терапии. Возможно, снижение количества больных с сохраненным СР в конце исследования связано со снижением приверженности к терапии, поскольку пациенты часто отказываются от профилактического лечения при наступлении длительной ремиссии, аргументируя несоблюдение рекомендаций врача отсутствием аритмии и удовлетворительным самочувствием: «Зачем принимать препарат, если у меня нет аритмии?»

Использование стратегии «таблетка в кармане» способствовало улучшению качества жизни пациентов, снижению частоты обращений к врачу и госпитализаций по поводу пароксизмов ФП.

Таким образом, данное исследование подтвердило принципиальную возможность и эффективность использования препарата Пропанорм® для длительного амбулаторного приема с целью купирования редких пароксизмов ФП.

Кандидат медицинских наук Сергей Александрович Правосудович (Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии) поделился опытом применения пропафенона для оптимизации лечения персистирующей ФП (ПФП) методом радиочастотной катетерной абляции (РЧКА).

Актуальность проблемы ведения пациентов после проведения РЧКА определяется возникновением в ряде случаев рецидивов аритмий, которые могут оказаться достаточно «упорными»; кроме того, не исключена возможность развития вновь появившихся нарушений ритма. В таких случаях нередко показана повторная РЧКА, а в период между процедурами необходимо добиться максимального снижения частоты приступов ФП и облегчения их течения. Методика применения пероральной формы пропафенона (Пропанорм®) при купировании ранних рецидивов аритмий заключается в назначении в стационаре (до выписки после процедуры РЧКА) пропафенона в дозе 300 мг однократно с последующим приемом 150 мг препарата каждые 2-3 часа до суммарной дозы 900 мг/сут (или 1200 мг/сут у пациентов с большим весом) на протяжении первых двух дней. Пропафенон для болюсного в/в введения назначается из расчета 2 мг/кг массы тела (максимальная доза – 175 мг). В дальнейшем рекомендуется использовать метод «таблетка в кармане» или назначить контролирующий режим приема по схеме, использовавшейся в стационаре.

С.А. Правосудович озвучил результаты собственного исследования с применением пропафенона в купировании постабляционных аритмий, отметив, что препарат продемонстрировал высокую эффективность как в период до выписки пациентов из стационара, так и в амбулаторных условиях для контроля СР после РЧКА. На амбулаторном этапе по «требованию» пропафенон применялся в 60% случаев.

Выступавшие отметили хороший профиль безопасности пропафенона: тяжелых побочных эффектов терапии, требующих ее отмены, в ходе исследований не наблюдали.

Накопленные доказательные данные и практический опыт применения препарата Пропанорм® позволяют сделать следующие выводы:

– применение в/в формы пропафенона (Пропанорм®) является высокоэффективным методом восстановления СР у пациентов с длительностью пароксизма ФП до 48 ч без или с минимальной структурной патологией сердца; при этом предпочтительно как можно более раннее введение препарата после начала пароксизма;

– использование пероральной формы пропафенона (Пропанорм®) для применения тактики «таблетка в кармане» при его первичной апробации в стационаре является безопасным методом восстановления СР у пациентов с ФП без или с минимальными структурными изменениями миокарда в амбулаторных условиях, позволяющим снизить затраты на медицинское обслуживание таких больных;

– пропафенон (Пропанорм®) является эффективным и безопасным препаратом для контроля СР у пациентов с ПФП после РЧКА и купирования постабляционных аритмий; его применение в постпроцедуральный период способствует повышению суммарной эффективности лечения ПФП.

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Сандул**, **Анна Аксьонова**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Лесько**, **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Мирослава Табачук**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін 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.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу..... **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
Підписано до друку **30.06.2015** р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

ZENTIVA
У СКЛАДІ САНОФІ

Лозап®Плюс

Препарати 1-ї лінії – основа антигіпертензивної терапії[1,2]

1 РАЗ НА ДОБУ[3]

Лозап®Плюс
Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить лозартану калію 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг
Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01
Фармакологічні властивості. Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка лозартан, особливо у комбінації з гідрохлоротіазидом, зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань і летальності, що було доведено за допомогою оцінки комбінованої частоти розвитку серцево-судинних подій, інсульту та інфаркту міокарда. Компоненти препарату проявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен з компонентів окремо. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і, внаслідок пригнічення ефектів альдостерону, може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика. Лозартан чинить помірну урикозуричну дію, що минає в разі відміни препарату. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком
Показання.
• АГ у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дозволяє адекватно контролювати артеріальний тиск
Побічні реакції: Запаморочення було єдиною, пов'язаною із прийомом препарату побічною реакцією, частота якої перевищувала таку при прийомі плацебо більше, як на один відсоток. У процесі постмаркетингового застосування препарату повідомлялося про гепатит, гіперкаліємію, збільшення рівня АЛТ, анорексію, безсоння, тривожність та інше.*

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.
3. ЛОЗАП® ПЛЮС Р.П. UA/9435/01/01 від 25.11.2013 . Наказ МОЗ України №1009 від 25.11.13. Інструкція для медичного застосування препарату. Наказ МОЗ України №1009 від 25.11.13

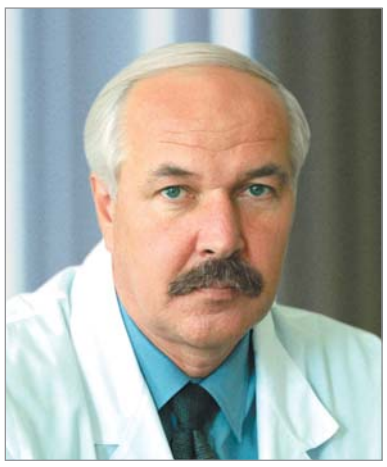
*Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату.
SAUA.GLOSZ.15.04.0053

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»
01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А,
Тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

ZENTIVA
У СКЛАДІ САНОФІ

Стратификация кардиоваскулярного риска: современные подходы к определению и оценке

Кардиоваскулярный риск – это вероятность развития в течение определенного периода времени того или иного фатального события со стороны сердечно-сосудистой системы (смерть от сердечно-сосудистого заболевания или его осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, реже – тромбоз другой локализации). Определение и оценка кардиоваскулярного риска имеет стратегическое значение для выбора системы профилактических мероприятий и тактики лечения как у лиц с факторами риска, так и у больных с сердечно-сосудистой патологией. В настоящее время прогнозирование риска вероятных кардиоваскулярных осложнений рассматривается как обязательный компонент курации кардиологического пациента.
На вопросы о возможностях определения и оценки риска кардиоваскулярных событий отвечает руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.


М.И. Лутай

В современной кардиологии существует такое понятие, как факторы риска (ФР). Что включает в себя это понятие, и какие факторы кардиоваскулярного риска необходимо учитывать в практической кардиологии?

– В настоящее время известно несколько десятков ФР. Существуют немодифицируемые ФР, на которые невозможно повлиять, – это возраст, пол, наследственность. Однако есть ФР, коррекция которых позволяет снизить частоту развития кардиоваскулярных осложнений, иногда в значительной степени. К модифицируемым факторам относят курение, наличие артериальной гипертензии (АГ), нарушения липидного обмена, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, нерациональное питание, гиподинамию. Значение перечисленных ФР для возникновения кардиоваскулярных событий подтверждается целым рядом клинических и эпидемиологических исследований. Например, в крупном исследовании INTERHEART было установлено, что наиболее важными с точки зрения риска ИМ являются дислипидемия, курение и СД, а также АГ, абдоминальное ожирение и стресс. При этом положительный эффект оказывают употребление свежих овощей и фруктов, физическая активность и малые дозы алкоголя. Указанный перечень из 9 ФР определяет возникновение примерно 90% случаев первого ИМ. В исследовании INTERSTROKE 5 ФР связывают с 80% мозговых инсультов – это АГ, курение, абдоминальное ожирение, нерациональное питание и низкий уровень физической активности. Для обоих исследований ФР перечислены в порядке их статистической значимости. Обращает на себя внимание то, что развитие различных сосудистых катастроф (инфаркты/инсульты) сопряжено с одними и теми же ФР, несмотря на некоторые различия, касающиеся их статистической значимости. Таким образом, курение, АГ и гиперхолестеринемия имеют принципиальное значение для формирования индивидуального кардиоваскулярного риска, особенно при условии их существенной выраженности. Так, по данным Poulter и соавт. (1993), сочетание курения с повышением систолического артериального давления (АД) >195 мм рт. ст. и общего холестерина (ХС) >8,5 ммоль/л (330 мг/дл) повышает риск кардиоваскулярных событий в 16 раз.

Каким образом в настоящее время оценивается кардиоваскулярный риск?

– Существуют различные методики определения кардиоваскулярного риска, например, в США пользуются Фрамингемской шкалой. В Европе считается общепринятой шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Эта шкала разработана для оценки 10-летней вероятности смертельного исхода сердечно-сосудистого заболевания, в ее основе – данные когортных исследований, проведенных в 12 странах Европы, с общей численностью участников 250 тыс. человек. Существуют 2 варианта шкалы SCORE: для стран с низким и высоким риском кардиоваскулярных заболеваний. Украина не участвовала в формировании базы данных для шкалы SCORE, однако, учитывая показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, относится к странам с высоким риском. Для оценки суммарного кардиоваскулярного риска можно пользоваться специальными таблицами, которые приводятся в соответствующих европейских и отечественных рекомендациях, а также калькулятором SCORE (www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts). Для расчета показателя кардиоваскулярного риска учитываются пол, возраст, систолическое АД, факт курения и уровень общего ХС, что весьма удобно для наших врачей, так как в Украине часто ограничиваются определением только общего ХС, а не его фракций. Полученный результат (в %) отражает вероятность наступления смертельного исхода от сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет.

Как интерпретируют полученные результаты, какие группы кардиоваскулярного риска выделяют на основании шкалы SCORE?

– Необходимо подчеркнуть, что таблица SCORE с учетом перечисленных ФР применяется для определения кардиоваскулярного риска только у пациентов, не имеющих ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза другой локализации, то есть для выявления риска и проведения первичной профилактики атеросклероза.

Выделяют группы лиц с низким (<1%), умеренным (1-5%), высоким (5-10%) и очень высоким кардиоваскулярным риском. Следует отметить, что градация «очень высокого кардиоваскулярного риска» появилась только в последних европейских и отечественных рекомендациях с 2011 г. Она включает больных с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД 1 или 2 типа при наличии одного и более ФР и/или поражения органов-мишеней (микроальбуминурия), тяжелым хроническим заболеванием почек (со сниженной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин), а также лиц с показателем кардиоваскулярного риска по шкале SCORE ≥10%.

Какие индивидуальные особенности пациента следует дополнительно учитывать при оценке кардиоваскулярного риска и как они влияют на расчетный показатель SCORE?

– Необходимо отметить, что, действительно, в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний отмечен целый ряд случаев, когда кардиоваскулярный риск может быть выше, чем рассчитанный с помощью шкалы SCORE. К ним относят:

- малоподвижный образ жизни и ожирение (особенно абдоминальное);
- семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний/осложнений;
- социальную дезадаптацию;
- снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и/или повышение уровня триглицеридов.

Кроме того, значительно более высокий кардиоваскулярный риск имеют пациенты с СД без ФР и поражения органов-мишеней по сравнению с лицами без диабета: у женщин этот показатель выше в 5 раз, а у мужчин – в 3 раза.

Бессимптомные пациенты с подтвержденным субклиническим атеросклерозом (сниженный лодыжечно-плечевой индекс, данные ультразвукового исследования сонных артерий или компьютерной томографии).

Среди перечисленных факторов Вы назвали низкий уровень ХС ЛПВП. Какова роль этого показателя?

– ХС ЛПВП является известным значимым индикатором кардиоваскулярного риска: чем выше этот показатель, тем меньше вероятность развития кардиоваскулярных осложнений. В последние европейские и отечественные рекомендации по коррекции дислипидемий (2011) были включены специальные таблицы SCORE для расчета кардиоваскулярного риска с учетом уровня ХС ЛПВП (0,8; 1; 1,4 и 1,8 ммоль/л). Вместе с тем в настоящее время этот показатель не имеет четко обозначенных целевых значений; кроме того, отсутствуют методы достаточно эффективного воздействия на него с помощью специфического медикаментозного лечения. Несколько повышают уровень ХС ЛПВП регулярные физические тренировки и малые дозы алкоголя. На сегодняшний день повышение этой фракции липопротеинов считается полезным только в рамках терапевтического эффекта статинов. Действенным лекарственным средством, повышающим ХС ЛПВП, является ниацин (никотиновая кислота), однако использование препарата в дополнение к статинам в крупных клинических исследованиях (включая AIM-HIGH) не показало значимого влияния терапии на прогноз пациентов, то есть на снижение кардиоваскулярного риска. Следует также отметить, что в Украине этот препарат не зарегистрирован. В значительно меньшей степени на ХС ЛПВП оказывают влияние фибраты. Поэтому действующие европейские и отечественные рекомендации не рассматривают уровень ХС ЛПВП как целевой показатель для терапевтических мероприятий.

Существуют ли особые градации и методы стратификации кардиоваскулярного риска для больных с очень высоким кардиоваскулярным риском, с подтвержденным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания?

– Пациенты с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, в первую очередь с ИБС, автоматически попадают в категорию очень высокого риска и, в общем, не нуждаются в расчете показателей по шкале SCORE; хотя воздействие на модифицируемые ФР является одной из стратегических задач ведения этих больных. Для таких пациентов существуют иные методы определения риска. В частности, для больных стабильной ИБС в качестве основного прогностического показателя принят показатель ежегодной смертности, выраженный в процентах. В зависимости от его значения выделяют:

- низкий риск (ежегодная смертность <1%), что сопоставимо с пациентами очень высокого риска по SCORE;
- средний риск (ежегодная смертность 1-3%);
- высокий риск (ежегодная смертность >3%).

Для практикующего врача наиболее приемлемой является возможность стратификации риска с использованием неинвазивных показателей, и такая возможность существует – это оценка ежегодной смертности и 5-летней выживаемости с использованием данных тредмил-теста, индекс Duke, который рекомендован европейскими экспертами. Однако следует подчеркнуть, что показатели инвазивных исследований (коронароангиографии) имеют решающее значение для определения прогноза больного с ИБС, даже при отсутствии выраженных клинических симптомов заболевания, например, при поражении ствола левой коронарной артерии или множественных поражениях коронарных артерий. Существенное значение для прогноза пациента с ИБС имеют фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и наличие клинических проявлений застойной сердечной недостаточности.

Каким образом можно уточнить и дополнительно оценить прогностические показатели таких пациентов?

– Прогноз этих больных зависит от целого ряда факторов, включая клинические и демографические параметры, наличие перенесенных тромботических осложнений, состояние сократительной функции ЛЖ сердца, результаты стресс-тестов, количество и выраженность поражения коронарных артерий по данным ангиографии. Европейские и отечественные рекомендации предлагают следующий алгоритм определения суммарного риска:

1) Стратификация риска по результатам клинического обследования.
2) Стратификация риска на основе определения функции ЛЖ.
3) Стратификация риска с учетом результатов стресс-тестов.
4) Стратификация риска на основе информации об анатомии коронарных артерий.

Какие клинические симптомы и показатели являются важными для оценки прогноза пациента со стабильной ИБС?

– Тщательный сбор анамнеза, осмотр пациента, результаты ЭКГ и лабораторных анализов являются важными составляющими стратификации риска больного с ИБС. Следует отметить, что курение, АГ, СД и гиперхолестеринемия (независимо от специальной терапии) остаются ФР, усугубляющими течение заболевания, у пациентов со стабильной и другими формами ИБС.

Принципиальное значение имеют клинические проявления атеросклероза другой локализации (цереброваскулярные, периферические артерии), хронические заболевания почек, а также наличие перенесенных ранее кардиоваскулярных осложнений. Например, по данным исследования REACH, ишемические события в анамнезе были наиболее значимыми предикторами последующих сердечно-сосудистых событий, частота которых в течение последующего года возрастала примерно в 2,5 раза. Имеют значение особенности клинических проявлений заболевания, в частности стенокардии, особенно если приступы появились недавно, носят тяжелый, прогрессирующий характер, возникают при выполнении незначительных физических нагрузок, плохо поддаются лечению. Вместе с тем информация о клиническом статусе больного представляется достаточно эклектичной, во многом субъективной и не поддающейся стандартизации, поэтому создание специальных шкал на основе клинических параметров в настоящее время считается затруднительным, а названные параметры рекомендовано использовать в дополнение к показателям инструментального обследования.

? Определение сократительной функции ЛЖ выделяют как один из основных этапов стратификации риска. Прокомментируйте, пожалуйста, этот тезис.

– Общепризнано, что самым важным показателем, определяющим длительный прогноз кардиологического пациента вообще и больного с ИБС в частности, является функция ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ в таких случаях сопровождается значительным ростом смертности. Так, по данным реестра CASS (Coronary Artery Surgery Study), 12-летняя выживаемость пациентов с ИБС и ФВ ≥50%, 35-49% и <35% была, соответственно, 73, 54 и 21% (p<0,0001). Высокий риск кардиоваскулярной смерти (ежегодный показатель >3%) наблюдается уже при снижении ФВ <50%, причем независимо от иных ФР, включая значительную выраженность ишемии миокарда при проведении стресс-тестов. Поэтому всем больным с ИБС рекомендовано проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) в состоянии покоя для определения функции ЛЖ.

? Какие стресс-тесты можно использовать для стратификации риска больного с ИБС?

– Речь идет о диагностических тестах, которые используются в международной кардиологической практике для выявления ишемии миокарда. Для стартовой оценки кардиоваскулярного риска в настоящее время рекомендованы пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН), прежде всего тредмил-тест, учитывая его физиологичность, доступность и относительную дешевизну. В случаях, когда пробы с ДФН невозможно провести, например, из-за поражения опорно-двигательного аппарата пациента, или если они дают недиагностические результаты, показаны более сложные исследования – стресс-тесты с визуализацией миокарда. Для этого используют стресс-ЭхоКГ; сцинтиграфию миокарда при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или позитрон-эмиссионной томографии, а также магнитно-резонансную томографию в сочетании с нагрузочными или фармакологическими пробами.

? Как осуществляется количественная оценка кардиоваскулярного риска на основании результатов, полученных при использовании различных стресс-тестов?

– Расчет кардиоваскулярного риска зависит от использованного метода исследования. Основными прогностическими показателями проб с ДФН являются пороговая толерантность к физической нагрузке (ТФН) и симптомы тест-индуцированной ишемии (изменения на ЭКГ, стенокардия). Пороговая (то есть достигнутая во время пробы) ТФН оценивается с учетом максимальной длительности нагрузки, максимальной выполненной работы/мощности, соответственно, в метаболических эквивалентах (МЕТ) или ваттах, максимальной ЧСС и значением двойного произведения (ЧСС × систолическое АД). Европейские эксперты рекомендуют оценивать прогностические показатели, полученные при проведении проб с ДФН на тредмиле, с использованием калькулятора Duke (www.cardiology.org/tools/medcalc/duke). Для расчета кардиоваскулярного риска с его помощью в соответствующие строки калькулятора вводятся полученные параметры тредмил-теста:

- амплитуда максимальной депрессии сегмента ST;
- значение порогового показателя МЕТ;
- информация о стресс-индуцированной стенокардии.

В результате калькулятор рассчитывает показатель ежегодной смертности (который оценивается, как уже указывалось выше, следующим образом: низкий риск <1%; средний – от 1 до 3% и высокий – >3%), а также 5-летнюю выживаемость и риск обструктивного поражения коронарных артерий сердца – индекс Duke).

При использовании тестов с визуализацией миокарда градация риска зависит от площади стресс-индуцированной ишемии. Риск считается высоким, если зона ишемии составляет >10% площади ЛЖ; средним, если 1-10% площади; низким, если ишемия отсутствует.

? Использование электронного калькулятора Duke – это очень удобный способ расчета кардиоваскулярного риска, однако далеко не все украинские врачи на рабочем месте имеют доступ к интернету. Что Вы посоветуете делать в таких случаях?

– Калькулятор Duke – не единственный способ расчета кардиоваскулярного риска у больного с ИБС. Например, M. Lauer и соавт. предложили номограмму для прогнозирования показателя смертности. Эта номограмма была включена в Американские рекомендации по диагностике и лечению больных со стабильной ИБС 2012 г., она основывается на результатах проспективного когортного исследования с участием 33 268 пациентов. Важным преимуществом номограммы является то, что она учитывает не только результаты тредмил-теста, но некоторые клинические и демографические данные (возраст, пол, наличие типичной стенокардии, СД и т.д.). Определенным ее недостатком можно считать то, что в базовое исследование были включены лица с подозрением, а не подтвержденным диагнозом ИБС. Вместе с тем я считаю целесообразным использовать ее в нашей практической деятельности, учитывая, в первую очередь, простоту и доступность этого способа расчета кардиоваскулярного риска, который не требует никаких дополнительных затрат.

На рисунке представлена номограмма для расчета кардиоваскулярного риска.

? Какое влияние на результаты оценки кардиоваскулярного риска оказывает степень поражения коронарных артерий?

– Состояние коронарного русла является одним из важнейших прогностических показателей. Наличие гемодинамически значимых стенозов (>50%), их локализация и количество пораженных артерий определяют прогноз пациента. В зависимости от анатомии коронарных сосудов кардиоваскулярный риск оценивается как:

- высокий, если имеет место 3-сосудистое поражение с проксимальными стенозами, стеноз ствола левой коронарной артерии, проксимальный стеноз передней нисходящей межжелудочковой артерии;
- средний, если имеют место значительные поражения в проксимальных сегментах основных артерий (за исключением тех, которые входят в категорию высокого риска);
- низкий – при нормальных или мало измененных коронарных артериях.

В настоящее время визуализировать коронарное русло можно даже с помощью неинвазивного метода – КТ-коронарографии. Однако его значимость для стратификации кардиоваскулярного риска (за исключением случаев выявления значительных стенозов) остается не совсем определенной. Поэтому основным методом как для диагностики, так и для оценки кардиоваскулярного риска является инвазивная коронарография.

? Какие методики оценки риска существуют для больных с острыми формами ИБС?

– Например, для оценки прогноза больных с острым коронарным синдромом существуют шкалы GRACE, PURSUIT, TIMI. Кардиохирурги пользуются шкалой SYNTAX для оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных хирургических тактик; STS SCORE – для прогнозирования хирургического риска, связанного с аортокоронарным шунтированием и др.

? Последний вопрос касается, собственно, цели определения кардиоваскулярного риска. Как в дальнейшем используются полученные показатели?

– Для групп среднего и высокого риска по шкале SCORE необходимы мероприятия для предупреждения кардиоваскулярных событий, связанных с атеросклерозом (первичная профилактика), направленные на модификацию образа жизни и коррекцию основных ФР, включая отказ от курения, контроль АД, гликемии, уровня холестерина (при необходимости с помощью статинотерапии), а также рациональное питание, нормализация массы тела, адекватная физическая активность. Лицам с семейным анамнезом раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний/осложнений показано диспансерное наблюдение.

Определение прогностических показателей еще более важно для пациентов с ИБС, поскольку от категории риска у них зависит выбор лечебной стратегии. Больные ИБС, которые входят в группу высокого риска, нуждаются в проведении вмешательств по реваскуляризации миокарда; в случае, если по каким-либо причинам это невозможно, им необходимы более агрессивная медикаментозная терапия и более активная диспансеризация. Все остальные пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию, которая включает назначение нитратов короткого действия для купирования приступов стенокардии, как минимум 1-2 антиангинальных препаратов (предпочтение отдается β-блокаторам как средствам 1 линии); для улучшения прогноза всем больным при отсутствии противопоказаний показаны аспирин, статины и ингибиторы АПФ (при наличии АГ, сердечной недостаточности/дисфункции ЛЖ, СД).

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

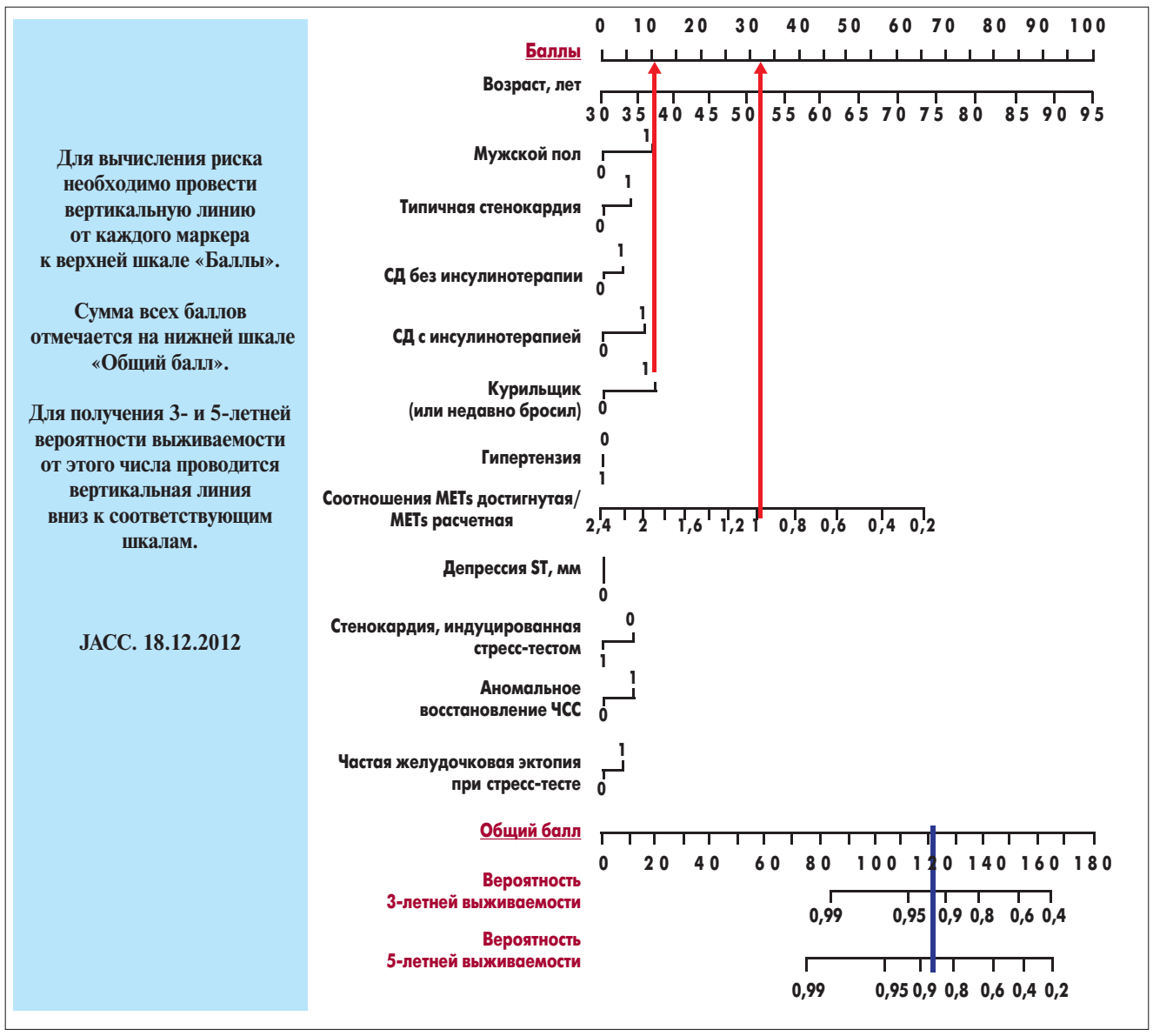


Рис. Номограмма для прогнозирования 3- и 5-летнего риска смерти по данным клинического обследования и стресс-теста

А.В. Бильченко, д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Неиспользованные возможности в лечении артериальной гипертензии

Несмотря на признание Комитетом экспертов ВОЗ более 10 лет назад того факта, что «артериальная гипертензия является основной причиной смерти в мире», и огромного интереса к этой проблеме со стороны медицинской общественности и производителей фармацевтических препаратов, нам не удалось достичь больших успехов в контроле артериальной гипертензии (АГ) за последние годы.

А.В. Бильченко

Об отсутствии значительного прогресса в контроле АГ в Украине свидетельствует тот факт, что за последние годы не удалось существенно уменьшить количество церебральных инсультов, которое, с точки зрения экспертов Европейского общества кардиологов, является суррогатным маркером контроля АГ в популяции.

Очевидно также, что проблема лечения АГ не связана с высокими технологиями, а определяется рутинной клинической практикой. Прежде всего речь идет о корректной диагностике указанного заболевания и повышении приверженности больных к приему антигипертензивных препаратов.

Несмотря на прогресс в диагностике АГ, в большинстве случаев диагностические решения принимаются так же, как и в конце XIX века. При всей кажущейся простоте, диагностика АГ до настоящего времени претерпевает процесс усовершенствования. Только в последнее время были даны основанные на доказательствах рекомендации в отношении того, где и как корректнее измерять артериальное давление (АД). В настоящее время предложены три варианта: измерение АД в медицинских учреждениях (офисное АД), измерение АД в домашних условиях (домашнее мониторирование АД) и измерение АД в течение суток с помощью специальных устройств (амбулаторное мониторирование АД). Какой из этих методов предпочтителен с точки зрения прогностического значения уровня АД и принятия решения о терапии?

До настоящего времени многие врачи во всем мире уделяют большее внимание офисному измерению АД для принятия решения о терапии, хотя домашнее мониторирование АД имеет большее прогностическое значение и позволяет во многих случаях избежать неоправданного назначения медикаментозной терапии в случае гипертензии белого халата.

Наиболее высокая частота выявления гипертензии белого халата отмечается у пожилых больных, беременных, пациентов с сахарным диабетом, у которых она достигает 25%, и домашнее самоизмерение АД имеют при этом наибольшее значение.

Домашнее измерение АД больными получает все большее распространение не только по этой причине, но прежде всего вследствие простоты и доступности. Тем не менее оно требует обучения пациента или тех, кто измеряет АД больному в домашних условиях. Ошибочно полагать, что офисное измерение АД лишено ошибок и погрешностей, основными из которых являются: игнорирование подготовки пациента к измерению АД, использование неверифицированного и некалиброванного оборудования, использование манжеты несоответствующего размера, округление значения АД до ближайшей цифры, кратной 5 или 10 мм, и, наконец, самая частая причина ошибок – общение врача или медсестры при измерении АД с больным.

Следует также учитывать разницу в референтных значениях АД при различных видах измерений, полученную по данным исследования PAMELLA (табл. 1).

При домашнем измерении значения АД существенно ниже, чем при офисном. В том случае, когда врач при домашнем измерении ориентируется на референтное значение 140/90 мм рт. ст. (как при офисном), это приводит к тому, что у больных не диагностируется АГ, но делается ложный вывод о наличии гипертензии белого халата.

Таблица 1. Референтные значения уровня АД для диагностики АГ при различных методиках измерения

Методика измерения АД	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)
Офисное измерение (в клинике)	140	90
Домашнее самоизмерение	132	83
24-часовое амбулаторное мониторирование (среднее суточное)	125	79
Ночное	120	70

При наличии у пациента истинной гипертензии белого халата, то есть нормального АД по данным как домашнего измерения, так и амбулаторного мониторирования, в случае повышения АД при офисном измерении дополнительный сердечно-сосудистый риск увеличивается незначительно по сравнению с лицами без АГ. Однако у больных с частичной гипертензией белого халата, то есть при нормальном уровне АД по данным одного из двух вариантов измерения внеофисного АД (домашнего либо амбулаторного мониторирования), сердечно-сосудистый риск незначительно отличается от риска у больных АГ, повышаясь в 2,76 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД.

Очевидным преимуществом амбулаторного мониторирования АД является также возможность выявления замаскированной АГ, которая современными рекомендациями определяется как наличие у больного с нормальным или высоким нормальным АД при измерении в клинике внеофисного АД в дневное время ≥135/85 мм рт. ст. или ночного АД ≥120/70 мм рт. ст., или 24-часового среднего АД ≥130/80 мм рт. ст.

По результатам популяционного исследования IDACO, основанного на анализе баз данных 11 стран (n=9691), из общего числа пациентов, в отношении которых проводилось амбулаторное мониторирование, замаскированная АГ выявлялась у 18% больных, не получавших антигипертензивную терапию, и значительно чаще – у нормотензивных пациентов с сахарным диабетом (около 30%), причем риск кардиоваскулярных событий в течение 11 лет наблюдения у них был такой же, как у больных АГ 1 степени.

В этом же исследовании была выявлена еще более важная проблема: у пациентов с АГ, получавших терапию антигипертензивными препаратами, частота выявления замаскированной АГ достигала 30% у больных без сопутствующего сахарного диабета и 42% при сопутствующем сахарном диабете. Фактически это означает, что, по данным офисного измерения АД, у трети пациентов без сахарного диабета и почти у половины больных с сопутствующим сахарным диабетом достигнут целевой уровень АД, при этом у пациента остается высокий риск кардиоваскулярных катастроф.

Кроме того, согласно результатам большинства исследований диагностическая чувствительность и прогностическое значение при домашнем измерении АД выше по сравнению с офисным.

Так, по данным исследования, в котором у 1789 лиц из общей популяции сравнивалось прогностическое значение двукратного скринингового офисного измерения АД с домашними измерениями в течение 4 недель, при наблюдении в течение 6,6 года прогностическим значением в отношении риска сердечно-сосудистой смертности обладало только систолическое АД (САД) при домашнем измерении. Увеличение САД при домашнем измерении на 1 мм рт. ст. повышало риск сердечно-сосудистой смертности на 2,1%.

С другой стороны, исследование PAMELLA, проведенное с участием 2048 жителей г. Монца (Италия), при наблюдении в течение 16 лет не позволило выявить достоверных различий офисного и внеофисного измерения АД в отношении риска сердечно-сосудистых событий и смертности.

Во всех популяционных исследованиях было показано прогностическое преимущество внеофисного измерения АД в отношении риска развития повреждения органов-мишеней и немых лакунарных повреждений мозга (табл. 2).

Преимущества амбулаторного мониторирования очевидны и в диагностике циркадных колебаний АД.

Хорошо известно, что большинство кардиоваскулярных катастроф происходят в утренние часы, в период от 5 до 11 часов, в связи с чем существует предположение, что это может быть связано с утренним подъемом АД после просыпания.

В исследовании PAMELLA была предпринята попытка проверить эту гипотезу. У 2051 пациента в течение 16-летнего периода наблюдения по данным амбулаторного мониторирования определялось прогностическое значение среднего уровня АД на протяжении 2 часов до просыпания и в течение 2 часов после него. Среднее АД после просыпания коррелировало со среднесуточной вариабельностью АД, в том числе с разницей ночного и дневного АД, и обладало слабым достоверным прогностическим значением в отношении кардиоваскулярной и общей смертности. Также среднее значение АД после просыпания коррелировало с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка. Среднее АД в течение 2 часов до просыпания не было связано с вариабельностью АД и не обладало прогностическим значением. В целом, по данным исследования PAMELLA, утреннее АД в момент просыпания не дало той прогностической информации, которая позволила бы использовать его для принятия терапевтических решений.

Другой вопрос заключается в том, на какой из методов измерения ориентироваться при принятии терапевтических решений. Сравнение офисного и домашнего измерения в специально спланированном исследовании THOP показало, что при ориентации на домашнее измерение больные принимали в начале лечения меньшее количество препаратов, что позволило избежать излишней терапии и существенно уменьшить затраты, однако через год контроль АД был хуже у тех пациентов, решения у которых принимались на основе домашнего измерения. Кроме того, среди тех больных, у которых решения принимались на основе домашнего измерения АД, значительно большее число пациентов прекратили терапию (25,6 vs 11,3%; p<0,001).

В другом исследовании TASMIN-SR, оценивающем АД на основании домашнего измерения, контроль САД был лучше в группе пациентов, корректировавших терапию самостоятельно на основе домашнего измерения АД.

По-видимому, самостоятельное принятие решений о коррекции лечения самим больным повышает его приверженность к терапии. Эти исследования еще раз подчеркнули важность приверженности больных к лечению, поскольку если пациент не принимает антигипертензивные препараты, то не стоит ожидать результата от такой терапии.

Среди европейских стран наибольшие успехи в контроле АГ достигнуты во Франции. В 2015 г. кардиологами в этой стране поставлена задача достигнуть

Таблица 2. Увеличение риска немых лакунарных инсультов при повышении АД на 1 мм рт. ст. при различных видах измерения АД

Увеличение САД на 1 мм рт. ст.	Увеличение относительного риска немых лакунарных инфарктов мозга, %
Амбулаторное мониторирование АД	32
Дневное 24-часовое	26
Ночное 24-часовое	36
Домашнее самоизмерение АД	22
Офисное измерение АД	1

контроля АГ у 50% больных. По данным скрининговых исследований, в Украине на сегодняшний день АГ контролируется примерно у 15% пациентов.

Сложно или невозможно повлиять на ряд факторов, которые снижают приверженность больных к терапии, таких как проживание в сельской местности, низкий уровень образования и доходов, короткий период от момента постановки диагноза АГ или относительно молодой возраст больных (от 35 до 60 лет).

Однако приверженность пациентов с АГ к терапии во многом зависит и от врача. Помимо вовлечения больного в процесс контроля АД и самокоррекции терапии, создание мотивации к приему антигипертензивных препаратов, назначаемая терапия также влияют на то, принимает пациент антигипертензивные препараты или нет.

Хорошо известно, что увеличение количества лекарственных средств и кратности приема антигипертензивных препаратов ухудшает приверженность к терапии. Именно поэтому национальные и европейские рекомендации подчеркивают, что «необходимо отдавать предпочтение лекарственным средствам, антигипертензивный эффект которых длится более 24 часов при приеме 1 раз в сутки».

В связи с этим вызывает удивление, что в Украине до настоящего времени неоправданно широко используются такие препараты, как каптоприл, эналаприл и их фиксированные комбинации с диуретиками, требующие дву- и трехкратного применения в течение суток, поскольку они имеют короткий период полувыведения, не обеспечивающий достаточного антигипертензивного эффекта на протяжении суток. А использование препаратов с дву- и трехкратным приемом в течение суток значительно ухудшает приверженность больных к лечению.

Кроме того, наблюдаются значительные различия в приверженности пациентов к приему антигипертензивных препаратов различных классов. Метаанализ 17 исследований с участием 935 920 больных, которым для контроля АГ назначались диуретики, β-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны (БРА II), показал, что приверженность к терапии варьировала от 28% при использовании β-блокаторов до 65% при применении сартанов (БРА II). Использование сартанов (БРА II) обеспечивало максимальную приверженность пациентов к терапии, превосходившую таковую к приему ИАПФ на 33%, антагонистов кальция – на 57% и в 2 раза приверженность к приему диуретиков и β-блокаторов.

Еще большая разница по сравнению с рандомизированными исследованиями в приверженности к антигипертензивной терапии различными классами препаратов наблюдается в реальной клинической практике.

Проведенное в Италии специально спланированное популяционное исследование у больных АГ, которым была впервые назначена антигипертензивная терапия, показало, что при использовании диуретиков на 83% повышается вероятность отмены или смены препарата при сравнении с ИАПФ, на 64% – при использовании β-блокаторов и на 8% – антагонистов кальция (рис. 1).

Рис. 1. Относительный риск отмены или смены препарата при назначении различных классов антигипертензивных средств (при сравнении с ИАПФ)

Наименьшую вероятность отмены или смены препарата демонстрировали сартаны (БРА II) – на 8% меньше по сравнению с ИАПФ.

Аналогичные результаты были получены при оценке приверженности к терапии в течение 12 месяцев от момента назначения антигипертензивных препаратов с помощью регистров больных АГ (суммарно более 350 тыс. пациентов). Самая низкая приверженность наблюдалась в том случае, если в качестве стартовой терапии больным АГ назначались диуретики: только 10% пациентов демонстрировали среднюю приверженность к лечению, у остальных она была либо плохой (15% больных), либо очень плохой (75% пациентов) (рис. 2). Также при назначении β-блокаторов плохая приверженность терапии отмечалась у большинства больных (60%), и только четвертая

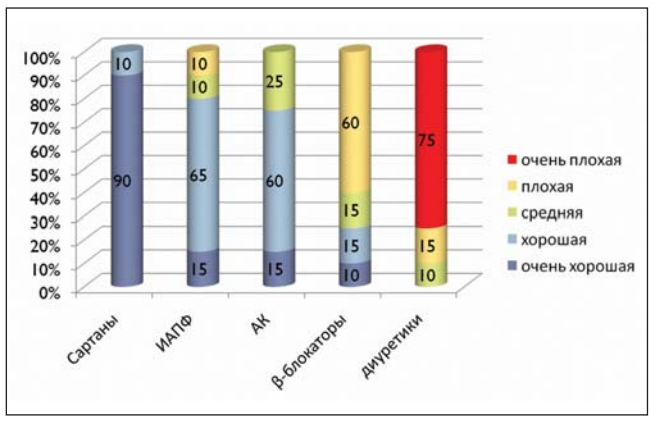


Рис. 2. Приверженность к терапии больных АГ (данные реестров через 12 месяцев от назначения препаратов)

часть пациентов (25%) показали хорошую или очень хорошую приверженность к терапии. Гораздо лучше больные принимали антагонисты кальция. Три четверти пациентов (75%) демонстрировали хорошую или очень хорошую приверженность терапии и только у 25% больных были незначительные проблемы. При применении ИАПФ 10% пациентов имели плохую приверженность к терапии, связанную с побочными эффектами, в основном с появлением кашля. В том случае, когда в качестве стартовой терапии использовались сартаны (БРА II), очень хорошую приверженность к приему препаратов демонстрировали 90% больных, хорошую – 10%.

В целом все исследования (рандомизированные, когортные и популяционные) давали одинаковый результат: наименьшая приверженность к терапии пациентов с АГ имела место в том случае, если в качестве стартовой терапии назначаются диуретики или β-блокаторы. Наиболее высокая вероятность того, что больной будет длительно принимать антигипертензивные препараты, наблюдается в том случае, если назначаются сартаны (БРА II).

Европейские эксперты рекомендуют начинать терапию пациента с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском при АД выше 140/90 мм рт. ст. с комбинации двух антигипертензивных препаратов, одним из которых должен быть блокатор ренин-ангиотензиновой системы, а вторым – либо диуретик, либо антагонист кальция (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению АГ. Комбинации антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях и рекомендованных для стартовой терапии
Сартан + диуретик
ИАПФ + диуретик
Сартан + антагонист кальция
ИАПФ + антагонист кальция
Антагонист кальция + диуретик
β-блокатор + диуретик*
Сартан (или ИАПФ) + диуретик + антагонист кальция
*Комбинация может использоваться, но не является приоритетной.

При сравнении приоритетных комбинаций антигипертензивных препаратов наибольшая приверженность больных к терапии будет в том случае, если используется комбинация сартана (БРА II) с антагонистом кальция, а наименьшая – при назначении комбинации ИАПФ с диуретиком.

Учитывая тот факт, что контроль АГ стал одним из наиболее эффективных инструментов (вклад которого составил 20%) в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах в период с 1980 по 2000 г., мы имеем большой неиспользованный потенциал в контроле АГ в Украине. Прежде всего, речь идет о корректной диагностике и выявлении АГ. Второй, не менее важной задачей является увеличение количества больных, которые постоянно принимают антигипертензивные препараты и контролируют уровень АД. И то, и другое не требует внедрения дорогостоящих высоких технологий, а во многом определяется нашими подходами в повседневной клинической практике.

Список литературы находится в редакции.

• Дайджест

Депресія і смертність при серцевій недостатності

За даними нового дослідження, результати якого були представлені на конгресі, присвяченому вивченню серцевої недостатності (СН), поєднання тяжкої депресії та СН може бути більш загрозливим станом, ніж вважали раніше.

Первинний аналіз 154 учасників обсерваційного дослідження OPERA-HF виявив, що впродовж року після виписки зі стаціонару у пацієнтів, які страждають на СН і помірну/тяжку депресію, ризик смерті перевищує аналогічний показник у пацієнтів з меншою кількістю балів за шкалами депресії більше ніж у 5 разів. При цьому ризик залишається таким же високим навіть після корекції на демографічні фактори, клінічні показники і супутню патологію.

За словами головного дослідника, у цьому дослідженні була проаналізована вираженість депресії, однак клініцисти також мають ураховувати психосоціальні фактори.

Зазначено, що поширеність депресії у пацієнтів з СН перевищує таку в загальній популяції у 4-5 разів. І хоча взаємозв'язок психічних захворювань і погіршення серцево-судинних наслідків є встановленим фактом, не було з'ясовано, чи свідчить наявність депресії про більш тяжку стадію захворювання чи вищу захворюваність або є окремим фактором ризику.

Загалом у дослідження OPERA-HF був включений 301 пацієнт, проте у поточному аналізі були вивчені дані 154 хворих. Вік учасників дослідження становив ≥18 років (середній вік – 71 рік; 70,8% пацієнтів – чоловіки). Усі пацієнти отримували петльові діуретики. Фракція викиду лівого шлуночка становила ≤40%, діаметр лівого передсердя – >4 см, показник NT-proBNP – >40 пг/мл у пацієнтів із синусовим ритмом і >1200 пг/мл у пацієнтів з ФП.

Пацієнти заповнювали Госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS-D), також визначали індекс коморбідності Чарлсона. На основі даних HADS-D у 24 пацієнтів була виявлена помірна/тяжка депресія (кількість балів – 11-21), у 27 – легка депресія (8-10 балів), а у 103 пацієнтів ознак депресії не спостерігалося (<7 балів). Загалом упродовж періоду спостереження (протягом 302 днів) від будь-яких причин померли 27% осіб, включаючи 50,0, 22,2 і 8,7% представників 3 груп відповідно.

Відносний ризик (ВР) смерті у групі помірної/тяжкої депресії порівняно з групою без депресії становив 5,1 (95% ДІ 2,4-10,9; p<0,001). Навіть після корекції на вік, стать, наявність артеріальної гіпертензії і показники NT-proBNP зв'язок оцінювався як високодостовірний (ВР 6,5; 95% ДІ 2,2-19,3; p<0,001) і залишався таким після корекції з урахуванням індексу коморбідності Чарлсона (ВР 6,96; 95% ДІ 2,19-22,15; p<0,01).

Відміна антикоагулянтів після абляції підвищує ризик виникнення інсульту в перші 3 міс після процедури

Згідно з результатами нового аналізу, пацієнти з ФП часто відразу після проведення процедури радіочастотної катетерної абляції, незважаючи на високий ризик розвитку інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА) чи системної емболії, припиняють прийом антикоагулянтів.

У дослідженні були проаналізовані дані 6886 пацієнтів, яким була проведена катетерна абляція. Виявилося, що лише 60,5% хворих на 3-й місяць після процедури застосовували пероральні антикоагулянти і лише 62,5% осіб групи високого ризику інсульту (≥2 балів за шкалою CHA_2DS_2-VASc) приймали антикоагулянти до 90-го дня після процедури. У пацієнтів, які в будь-який час упродовж 90 днів після катетерної абляції припинили прийом антикоагулянтів, ризик інсульту був у 8 разів вищим (ВР 8,06; p<0,05) порівняно з пацієнтами, які продовжували прийом препаратів.

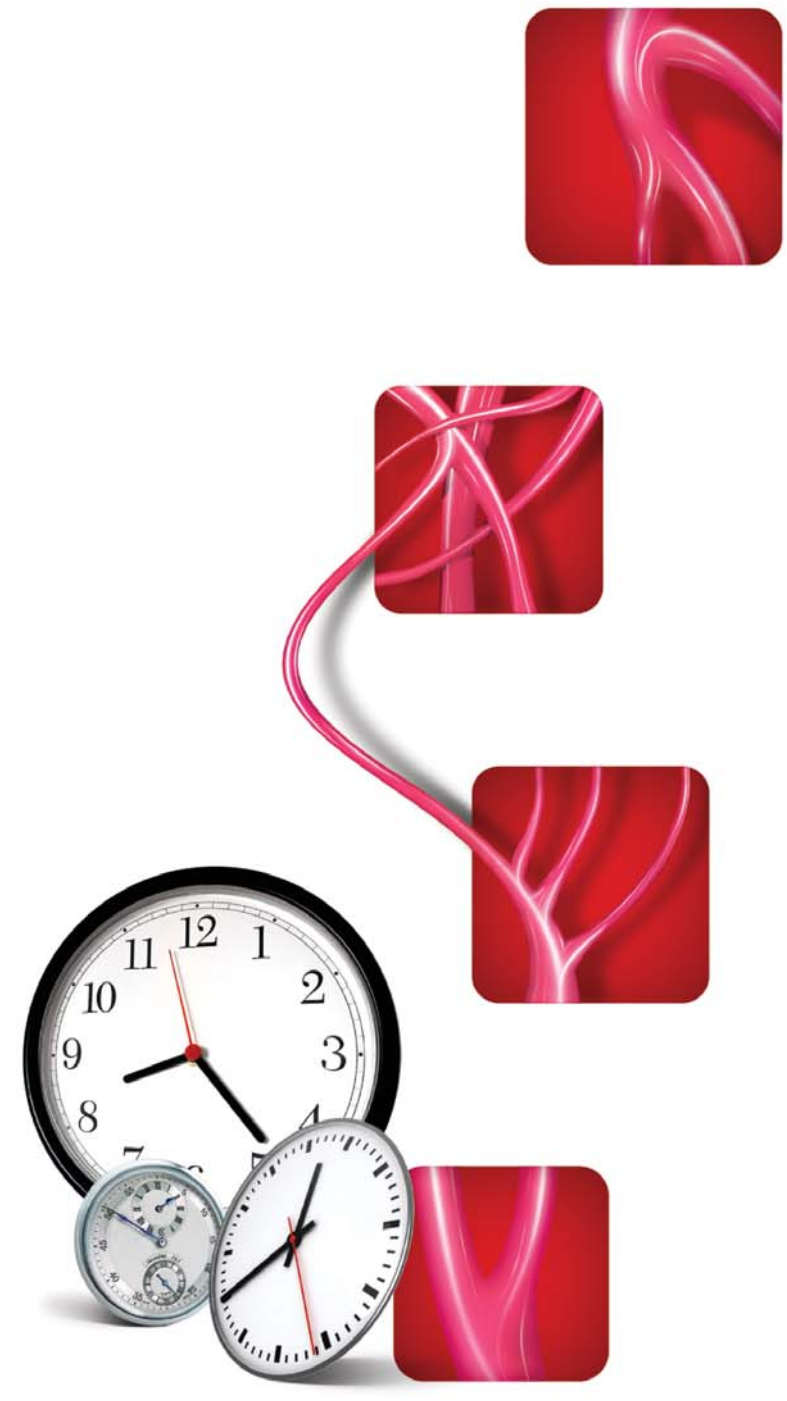
За словами авторів, усі пацієнти повинні застосовувати пероральні антикоагулянти в перші кілька місяців після абляції. У разі низького ризику розвитку інсульту прийом препаратів можна припинити через 3 міс після процедури. У решті випадків пацієнти мають приймати пероральні антикоагулянти мінімум протягом 1 року після абляції. Надалі лікар може переглянути ступінь ризику пацієнта з метою визначення необхідності прийому антикоагулянтів.

Автори включили дані пацієнтів, яким у період з 2005 по 2014 р. була проведена катетерна абляція з приводу ФП. Виявилося, що найчастіше припиняли прийом антикоагулянтів пацієнти з низьким ризиком виникнення інсульту (кількість балів за шкалою CHA_2DS_2-VASc – 0 чи 1), однак частота відмови від продовження курсу терапії була також високою і у разі більшої кількості балів за CHA_2DS_2-VASc.

Ризик розвитку інсульту/ТІА/системної емболії в разі припинення прийому антикоагулянтів у перші 3 міс після абляції підвищувався у всіх пацієнтів, тоді як у разі відмови від прийому препаратів протягом 3 міс ризик збільшувався лише у пацієнтів з кількістю балів за шкалою CHA_2DS_2VASc ≥2. У цієї категорії пацієнтів ризик інсульту/ТІА/системної емболії у разі припинення прийому препаратів через 90 днів порівняно з пацієнтами, які продовжували застосування антикоагулянтів, був у 2,5 раза вищим (ВР 2,48; p<0,05).

За матеріалами сайта www.webcardio.org

ТІВОРТІН® Незамінний донатор **оксиду азоту**



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

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

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

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

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

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь: оновлений алгоритм дій

В.А. Скибчик

Т.М. Соломенчук

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним видом хронічних порушень ритму серця, яке реєструють у 1-2% осіб у загальній популяції, і його частота зростає з віком. Якщо у віковій групі 50-60 років ФП виявляють лише в 1% випадків, то серед осіб віком 70-80 років її діагностують вже в кожної десятої. З урахуванням збільшення тривалості життя населення очікується зростання частоти виявлення ФП більше ніж удвічі в наступні 50 років. З іншого боку, виникнення ФП асоціюється з підвищенням загальної та раптової смертності, зростанням ризику розвитку серцевої недостатності та погіршенням якості життя. Найбільш небезпечним ускладненням цього виду аритмії є часті тромбоемболічні стани, які у 75% випадків призводять до гострої церебральної катастрофи (інсульт) або хронічного цереброваскулярного захворювання (наприклад, судинної деменції). За даними Фрамінгемського дослідження, при ФП неревматичного походження ризик тромбоемболій зростає у 5,6 раза та є суттєво вищим за наявності ревматичного фону (в 17,6 раза) [10].

Проблемі профілактики тромбоемболічних ускладнень при ФП світова медична спільнота надає особливого значення. Отримані в результаті проведення низки великих рандомізованих досліджень дані дали змогу впровадити в широку клінічну практику ефективні лікарські засоби (ЛЗ) – нові пероральні антикоагулянти (НОАК), які дозволяють порівняно безпечно знижувати ризик тромбоемболій у хворих з ФП і достовірно покращувати їх прогноз [5]. В оновлених клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів – ESC (2012) [2] представлено простий сучасний алгоритм вибору і призначення (прийому) антитромботичного ЛЗ у пацієнта з ФП (рис.). Необхідною передумовою для отримання доброго (відмінного) клінічного результату як практикуючим лікарем, так і його пацієнтами є суворе дотримання цього алгоритму, що дозволяє суттєво зменшувати кількість тромбоемболічних ускладнень та їх наслідків. Запропонований алгоритм включає декілька послідовних етапів – кроків.

Крок 1 – визначення причини виникнення ФП (рис.). Слід встановити, чи пов'язана маніфестація ФП з ураженням клапанного апарату серця. До ФП клапанного ґенезу зараховують дві клінічні ситуації – механічний (-і) протез (-и) клапанів та мітральний стеноз. Водночас ураження аортального, трикуспідального клапана та мітральну недостатність при ФП не розглядають як ФП клапанного походження.

При ФП клапанного ґенезу обов'язковим є застосування антагоністів вітаміну К (АВК) – варфарину, аценокумарол, феніліну. На сьогодні альтернативи зазначеним ЛЗ при клапанній ФП не існує [1]. При цьому у профілактиці інсульту АВК є ефективними лише за умови жорсткого дотримання режиму дозування та регулярного лабораторного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) з підтриманням показника на рівні 2,0-3,0 [8].

Крок 2 – верифікація ідіопатичної ФП. У хворого віком <65 років без факторів ризику (за шкалою CHA_2DS_2-VASc; табл. 1) ФП вважається ідіопатичною. Цій категорії пацієнтів необов'язково призначати антитромботичну терапію. Водночас якщо пацієнт – жінка, тобто виявляється 1 фактор ризику – жіноча стать, то в цьому випадку він не враховується.

Крок 3 – оцінка ризику розвитку тромбоемболій (інсульту) за шкалою CHA_2DS_2-VASc [6, 7]. Шкала передбачає виявлення факторів ризику розвитку тромбоемболій із семи найбільш важливих. Відповідно до кількості виявлених у пацієнта факторів нараховуються бали (табл. 1).

Якщо встановлено наявність 1 фактора (бала), то згідно із сучасними рекомендаціями слід призначити НОАК. Перевагами останніх є зручність у використанні, оскільки вони не потребують лабораторного контролю, є доведено безпечними, а деякі з них (дабігатран та апіксабан) – більш ефективними, ніж АВК.

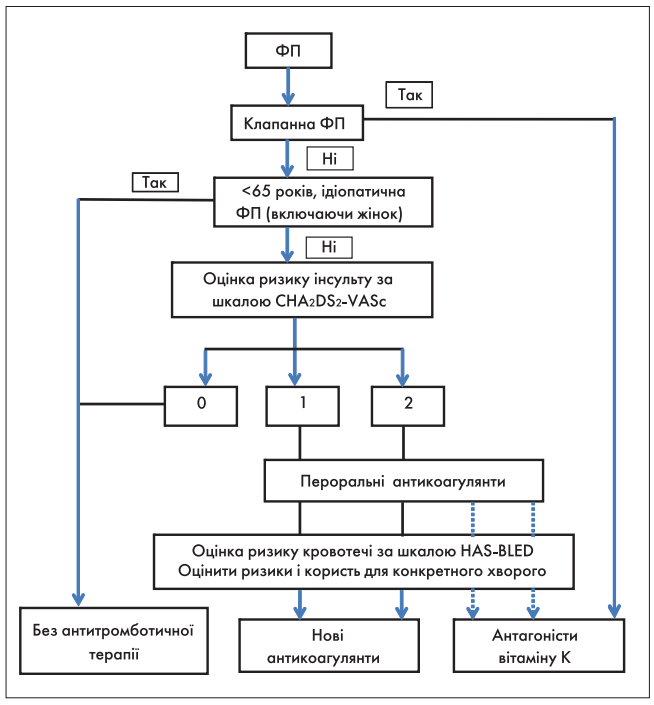


Рис. Алгоритм вибору методу профілактики тромбоемболічних ускладнень (ESC, 2012)

Таблиця 1. Система оцінки ризику розвитку тромбоемболій CHA_2DS_2-VASc при неклапанній ФП (ESC, 2010)

Критерій	Бали
• Congestive heart failure / LV dysfunction (серцева недостатність / дисфункція лівого шлуночка)	1
• Hypertension (артеріальна гіпертензія)	1
• Age >75 (вік >75 років) (великий фактор ризику)	2
• Diabetes mellitus (цукровий діабет)	1
• Stroke/TIA/tromboembolism (інсульт, транзиторні ішемічні атаки, тромбоемболії в анамнезі) (великий фактор ризику)	2
• Vascular disease (судинні захворювання - перенесений інфаркт міокарда, хвороби периферичних артерій, атеросклероз аорти)	1
• Age 65-74 (вік 64-74 роки)	1
• Sex category (жіноча стать)	1
Максимальна кількість балів = 9	

Таблиця 2. Система оцінки ризику кровотеч HAS-BLED при неклапанній ФП (ESC, 2010)

Фактор ризику	Клінічні характеристики	Бали
Hyper-tension	Артеріальна гіпертензія (систолічний артеріальний тиск >160 мм рт. ст.)	1
Abnormal renal or liver function	Порушення функції нирок (діаліз, трансплантація або рівень креатиніну >200 мкмоль/л) або печінки (тяжке хронічне захворювання або підвищення рівня білірубіну >2 раза від верхньої межі норми в поєднанні з підвищенням рівня АСТ/АЛТ у >3 рази від верхньої межі норми) (по 1 балу)	1 або 2
Stroke	Інсульт	1
Bleeding	Кровотеча в анамнезі або схильність до кровотечі	1
Labily INRs	Лабільне МНВ (нестабільне/високе або в терапевтичному діапазоні <60% часу)	1
Elderly (65 years)	Похилий вік (>65 років)	1
Drugs or alcohol	Прийом інших препаратів, що підвищують ризик кровотечі (антиагрегантів, НПЗП) або зловживання алкоголем (по 1 балу)	1 або 2
Максимальна кількість балів = 9		

Якщо ризик інсульту за шкалою CHA_2DS_2-VASc становить ≥2 балів, то в якості антитромботичного ЛЗ можна обрати один із двох альтернативних варіантів: НОАК або АВК. Однак слід звернути увагу на те, що на рисунку 1 стрілка, яка веде до НОАК, – суцільна (кращий вибір), а до АВК – пунктирна. Серед ЛЗ з групи НОАК призначають на вибір прямий інгібітор тромбіну (дабігатран) або пероральні інгібітори фактора Ха (ривароксабан, апіксабан).

Крок 4 – оцінка ризику кровотеч. Ще однією проблемою використання антитромботичної терапії є підвищений ризик кровотеч. У схемі алгоритму представлено шкалу HAS-BLED (табл. 2), яка дозволяє оцінити ризик кровотеч за наявністю відповідних модифікуючих факторів ризику геморагій [6, 9]. За умови встановлення ≥3 балів за шкалою HAS-BLED у пацієнтів з ФП ризик геморагій суттєво збільшується, тому рекомендовано регулярно контролювати їх стан, уважніше ставитися до дозувань ЛЗ та докладати зусиль для корекції потенційно зворотних факторів ризику кровотеч. Велику кількість балів за шкалою HAS-BLED не слід використовувати з метою відмови від лікування пероральними антикоагулянтами.

У схемі алгоритму вибору антитромботичної терапії у пацієнтів з ФП не згадуються антиагреганти, а саме ацетилсаліцилова кислота (АСК) та клопідогрель (рис.). В оновлених рекомендаціях ESC (2012) з ведення та лікування пацієнтів з ФП чітко зазначено, що ефективність АСК у профілактиці інсульту незначна. При цьому ризик внутрішньочерепної кровотечі на тлі прийому АСК суттєво не відрізняється від такого при використанні пероральних антикоагулянтів, особливо в осіб похилого віку. Згідно з результатами дослідження ACTIVE (гілка W) варфарин перевершує комбінацію клопідогрелю й АСК за здатністю зменшувати ризик інсульту, системних тромбоемболій, інфаркту міокарда або судинної смерті. При цьому частота кровотеч в обох групах була однаковою [3]. Разом з тим у дослідженні ACTIVE (гілка А) поєднання АСК з клопідогрелем виявилося більш ефективним, ніж монотерапія АСК, проте застосування цієї комбінації зумовлювало збільшення ризику великих кровотеч [4]. Тому використання антитромбоцитарної терапії (АСК + клопідогрель або менш ефективної монотерапії – АСК у пацієнтів з непереносимістю комбінації АСК + клопідогрель) для профілактики інсульту при ФП має бути істотно обмежене незначною кількістю хворих, які відмовляються приймати будь-які пероральні антикоагулянти. Слід пояснювати, що НОАК, на відміну від варфарину та інших кумаринів, є більш безпечними і не потребують лабораторного моніторингу антикоагулянтного ефекту.

Таким чином, згідно з оновленими рекомендаціями ESC (2012) [2] чітко визначено ЛЗ вибору для профілактики кардіоемболічного інсульту: НОАК, серед яких ривароксабан, дабігатран та апіксабан. Антагоністи вітаміну К (варфарин) розглядають як резервні препарати у разі неможливості використання НОАК. Однак в окремих клінічних ситуаціях (клапанна ФП, гострий коронарний синдром, стан після стентування артерій, період підготовки пацієнта до планової кардіоверсії) варфарин залишається одним із найбільш оптимальних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболій через відсутність клінічних доказів ефективності НОАК. Роль антиагрегантів (АСК і клопідогрелю) у профілактиці тромбоемболічних ускладнень незначна, тому лікар має право призначити їх лише у випадку категоричної відмови пацієнта від прийому антикоагулянтів.

Література

1. Camm A.J., Lip G.Y.H.,Caterina R. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation // Europ. H. J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719-2747.
2. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina 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.
3. Connolly S.J., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled Trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1903-1912.
4. Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in Patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2066-2078.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Europace. – 2013. – Vol. 15. – P. 625-651.
6. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of The CHA_2DS_2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 860-865.
7. 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.
8. Morgan C.L., McEwan P., Tukiendorf A. et al. Warfarin treatment in patients with Atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control // Thromb Res. – 2009. – Vol. 124. – P. 37-41.
9. 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.
10. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.

КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

Takeda

Керує подіями

- **Для лікування пацієнтів з АГ, ХСН, ІХС (стенокардією)[1]**
- **Забезпечує ефективне зменшення симптомів ІХС[2], ХСН[3]**
- **Покращує прогноз у пацієнтів з ХСН[3]**

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® и Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5, 5 або 10 мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання:** АГ, ІХС (стенокардія), ХСН. **Спосіб застосування та дози:** препарат Конкор слід приймати не розжовуючи, вранці незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Конкор по 5 мг) на добу. У разі помірної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) підходить доза 2,5 мг (1 таблетка препарату Конкор Кор). За необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг (1 таблетка препарату Конкор по 10 мг) на добу. Максимальна рекомендована доза — 20 мг на добу. Лікування ХСН починається з 1,25 мг 1 раз на день з подальшою титрацією до 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза при ХСН — 10 мг на добу. **Фармакологічні властивості.** Селективний бета1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зменшення серцевого викиду і зниження артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастоли. **Побічні реакції:** брадикардія (у пацієнтів з ХСН), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів з ХСН); запаморочення, головний біль; нудота, блювання, діарея, запор; відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія; астенія, стомлюваність. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03 / від 08.04.2013, №UA/3322/01/01 від 14.04.2010. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® и Конкор® Кор. 2. TIBBS Study. Von Armin et al. — J Am Coll Cardiol 1995; 25: 231–8. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

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

CONC-FPA-122014-14

ХСН при коморбидных состояниях: выбор оптимального β-блокатора

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее сложных медико-социальных проблем в связи с широкой распространенностью, низким качеством жизни больных и высокой летальностью. У большинства пациентов с ХСН имеется коморбидная патология, ухудшающая течение основного заболевания и требующая коррекции проводимой терапии. Такие коморбидные состояния, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП) и дисфункция почек, часто сочетаются с ХСН и могут усложнять выбор оптимальной базисной терапии. Особенно актуальной становится проблема выбора наиболее эффективного β-блокатора, который позволит улучшить прогноз основного заболевания с учетом влияния сопутствующей патологии.

23-24 апреля в г. Киеве состоялась V Научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность как междисциплинарная проблема: достижения и перспективы». Одной из ключевых тем форума стали аспекты применения β-блокаторов в терапии ХСН.

Доктор медицинских наук, профессор Елена Акиндиновна Коваль (Днепропетровская государственная медицинская академия) в своем докладе рассмотрела современные подходы к выбору оптимального β-адреноблокатора у пациентов с ХСН и коморбидными состояниями.

– Внедрение β-блокаторов в терапию ХСН в свое время стало революционным событием, так как длительное время эти лекарственные средства не использовались при данном патологическом состоянии. Лекарственные препараты, блокирующие β-адренергические рецепторы, в настоящее время рекомендуются в качестве обязательной терапии пациентам с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), поскольку позволяют значительно улучшить прогноз. Теоретические преимущества β-блокаторов включают прямую защиту миокарда от токсического воздействия катехоламинов, снижение стимуляции других нейрогормональных вазоконстрикторных систем, блокаду проаритмогенных эффектов катехоламинов и антиишемические эффекты за счет снижения потребности миокарда в кислороде. Улучшение фракции выброса (ФВ) ЛЖ является одним из наиболее важных эффектов при долгосрочной терапии как кардиоселективными, так и неселективными β-адреноблокаторами. Кроме того, лечение β-блокаторами, как правило, приводит к ослаблению клинических симптомов ХСН, что проявляется улучшением функционального класса (ФК) по классификации NYHA и качества жизни по Миннесотскому опроснику. В целом терапии β-блокаторами присущи такие важные эффекты, как обратное развитие ремоделирования и улучшение систолической функции ЛЖ.

Подтверждение эффективности β-блокаторов продемонстрировано в различных клинических исследованиях. Первым исследованием, в котором β-блокаторы доказали свою эффективность у пациентов с ХСН, было исследование CIBIS-I.

Результаты исследования CIBIS-I показали преимущества бисопролола (в Украине зарегистрирован оригинальный бисопролол – препарат Конкор (Такеда) у следующих категорий пациентов:

– снижение смертности у больных без инфаркта миокарда в анамнезе на 47%, p=0,01;

– снижение смертности у пациентов с дилатационной кардиомиопатией на 53%, p=0,01 (CIBIS Investigators and Committees, 1994).

С клинической точки зрения особое внимание привлекают результаты исследования CIBIS-III, в соответствии с которыми начальная (в течение первых 6 мес) монотерапия бисопрололом по сравнению со стартовой монотерапией эналаприлом в течение первого года наблюдения приводила к статистически значимому – на 46% – снижению риска внезапной смерти.

! В исследовании CIBIS-III впервые было продемонстрировано, что у пациентов в возрасте старше 65 лет с ХСН II-III ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ начало терапии β-адреноблокатором бисопрололом на протяжении 6 мес с последующим присоединением эналаприла так же эффективно и безопасно, как стартовая терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

Однако в связи с повышением эффективности медикаментозной терапии и увеличением продолжительности жизни все более актуальной проблемой при выборе оптимального β-блокатора становятся коморбидные состояния. Сопутствующая патология оказывает значительное влияние на исход ХСН и может требовать изменения терапевтической стратегии.

В первую очередь следует отметить, что у пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ наблюдаются некоторые отличия в распространенности разных видов сопутствующей патологии. По данным последнего метаанализа, при сохраненной ФВ ЛЖ несколько чаще встречаются такие заболевания, как СД, анемия и ХОЗЛ, тогда как при сниженной – хроническая почечная недостаточность. Распространенность заболеваний периферических артерий и ФП в обеих подгруппах пациентов значительно не отличается и составляет около 27%. Это свидетельствует о необходимости учитывать наличие коморбидного заболевания независимо от показателя ФВ ЛЖ (S. Ater et al., 2012).

Вполне закономерно, что востребованность в терапии β-блокаторами несколько выше при сниженной ФВ ЛЖ, чем при сохраненной. Доля пациентов со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, получающих β-блокаторы, составляет 64,9 и 55,7% соответственно (S. Ater et al., 2012).

Но при выборе терапии пациентам с ХСН и коморбидными состояними следует учитывать наличие доказательств, что терапия β-блокаторами при ХСН способствует увеличению продолжительности жизни.

! Какой же β-блокатор оптимален для пациентов с ХСН и ФП? У больных с сочетанием ХСН и ФП особое внимание следует обратить на антиаритмические возможности бисопролола.

Результаты отдельных клинических исследований показали, что бисопролол является наиболее эффективным β-блокатором в снижении риска госпитализаций у пациентов с ХСН и ФП.

Исследование M. Konishi и соавт. (2010) также позволило продемонстрировать преимущества бисопролола. Целью данной научной работы было сравнить эффективность бисопролола и карведилола у пациентов с тяжелой СН и ФП. В исследовании приняли участие 655 пациентов с СН III-IV ФК, 217 из которых получали терапию β-блокаторами при поступлении. 110 участников получали карведилол, а 107 – бисопролол. Участники терапевтических групп были полностью сопоставимы по клиническим характеристикам. Результаты исследования не выявили существенной разницы в выживаемости и частоте кардиоваскулярных событий между терапевтическими группами после 18 мес терапии. Однако было показано, что в подгруппе пациентов с ФП, получавших бисопролол, значительно улучшились такие показатели, как уровень контроля частоты сердечных сокращений и уровень натрийуретического пептида. Более того, в группе бисопролола синусовый ритм удалось восстановить у значительно большего числа пациентов по сравнению с группой карведилола. По заключению авторов исследования, бисопролол и карведилол одинаково эффективны в улучшении течения тяжелой СН, однако бисопролол показал более благоприятное действие у больных с сочетанием СН и ФП.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что бисопролол более предпочтителен для пациентов с ХСН при наличии у них ФП.

Как уже было отмечено, СД также является очень распространенным коморбидным заболеванием у пациентов с ХСН. Ранее было установлено, что при сочетании СН и СД назначение β-блокаторов является целесообразным, поскольку позволяет повысить выживаемость больных. Это также подтвердили результаты одного из последних метаанализов, в котором было продемонстрировано, что применение β-блокаторов у пациентов с СД и СН снижает общую смертность на 16% (European Heart Journal Supplements, 2011). В данном метаанализе оценивалась эффективность таких β-блокаторов, как метопролол, карведилол и бисопролол.

Отдельного внимания заслуживает применение β-блокаторов у пациентов с хронической патологией почек. Согласно рекомендациям JACC от 2014 г. β-блокаторы следует применять у всех пациентов с ФВ ЛЖ ≤40% и хронической патологией почек III стадии (высокий уровень доказательств). Кроме того, β-блокаторы могут быть рассмотрены к применению при IV и V стадии патологии почек (средний уровень доказательств). Таким образом, наличие патологии почек у больного не может быть веской причиной отказа от терапии β-блокаторами. Напротив, данная коморбидность является стимулом для усиления последней.

Это подтвердили результаты последних метаанализов, в том числе Damman и соавт. (2014), в которых показано, что применение β-блокаторов у пациентов с хроническими заболеваниями почек и ХСН способно снижать относительный риск развития общей смертности на 28% и кардиоваскулярной смертности на 34%.

В ретроспективном анализе исследования CIBIS-II приведены достаточно веские обоснования для применения β-блокаторов у пациентов с СН и нарушением функции почек (E. Erdmann, 2001).

ХОЗЛ является очень опасным сопутствующим заболеванием для пациентов с ХСН, поскольку значительно ухудшает качество жизни и оказывает наиболее выраженное негативное влияние на исход по сравнению с другими коморбидностями. Было показано, что ХОЗЛ является достоверным и независимым предиктором смертности как при сохраненной, так и при сниженной ФВ ЛЖ. Кроме того, сочетание ХСН и ХОЗЛ приводит к более низкому уровню артериального давления и более высокому клиренсу креатинина у больных. Причем более высокий риск смертности при ХОЗЛ наблюдается у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

В последние годы наблюдается тенденция к снижению количества назначений β-блокаторов у больных с ХОЗЛ и ХСН. Такая ситуация, по всей видимости, обусловлена опасениями клиницистов по поводу бронхоконстрикции, которые увеличиваются при наличии у пациента одышки. Закономерным результатом недостаточного назначения β-блокаторов становится ухудшение исходов ХСН. В обзоре различных публикаций приведены доказательства целесообразности применения β-блокаторов у больных с сочетанием СН и ХОЗЛ легкой и умеренной степени тяжести (Mentz et al., 2014).

Подводя итоги данного анализа и принимая во внимание результаты последних исследований эффективности β-блокаторов при СН и различных коморбидных состояниях, можно сделать следующие выводы:

• β-блокаторы остаются компонентом базисной терапии ХСН при всех основных коморбидных заболеваниях;

• селективный блокатор β-адренорецепторов бисопролол (оригинальный бисопролол – Конкор) может являться препаратом выбора у пациентов с ХСН и коморбидными заболеваниями, особенно при наличии ФП и других жизнеугрожающих аритмий.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

Менопауза та фактори серцево-судинного ризику

Досвід кардіологів свідчить про те, що одними з найефективніших заходів у напрямі покращення здоров'я жінок є аналіз та корекція факторів серцево-судинного ризику. Про ситуацію щодо поширеності факторів ризику в жіночій популяції та про висновки, зроблені на основі даних останніх досліджень, розповіла керівник відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктор медичних наук, професор Олена Іванівна Мітченко.

О.І. Мітченко

? Протягом тривалого часу вважалося, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є вищим у чоловіків, ніж у жінок. Чи залишається це уявлення актуальним сьогодні?

– У наш час ця думка поступово змінюється. Згідно з рекомендаціями з профілактики ССЗ Європейського товариства кардіологів (2012) у Європі смертність від ССЗ становить 42% серед жінок, тоді як у чоловічій популяції – 38% (С.В. Юренева и соавт., 2011). В Україні, відповідно до статистичних даних МОЗ, у 2012 році також спостерігалося переважання рівня смертності від ССЗ у жінок, який становив 57,2% проти 42,8% у чоловіків. Соціально-економічний тягар проблем, пов'язаних із поширенням ССЗ у жіночій популяції, зростає, і ця тенденція буде посилюватися у зв'язку з різким збільшенням чисельності жінок старшого віку.

Про необхідність приділяти більше уваги факторам серцево-судинного ризику у жінок свідчать як дані рандомізованих досліджень, так і результати заходів первинної та вторинної профілактики ССЗ у жіночій популяції, які здійснювалися на державному рівні у розвинених країнах. У США істотні інвестиції, спрямовані на боротьбу із ССЗ у жінок, сприяли значним досягненням, наприклад, смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) становила у 2007 р. 95,7 випадку на 100 тис. жінок, тобто одну третину від аналогічного показника в 1980 р. (M. Wellons, 2012). Вважають, що половина цього успіху пов'язана зі зниженням впливу основних факторів ризику, а друга половина – з активним лікуванням ІХС, що включає і заходи вторинної профілактики. В останнє десятиліття результати виконаного у США великомасштабного рандомізованого дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок» (Women's Health Initiative – WHI) зазнали поглибленої додаткової оцінки, що допомогло переосмислити методи профілактики ССЗ у жінок.

? Чи встановлено відмінності щодо причин і перебігу ССЗ у жінок порівняно з чоловіками? Які причини і наслідки цих відмінностей?

– Відмінності епідеміології, симптоматики, динаміки розвитку та прогнозу ССЗ у жінок є досить суттєвими. Артеріальна гіпертензія (АГ), високий рівень тригліцеридів і цукровий діабет (ЦД) мають більш виражений вплив на серцево-судинний ризик у жінок, ніж у чоловіків. Перебіг ІХС у жінок характеризується менш вираженим больовим синдромом, але більш несприятливим прогнозом при розвитку інфаркту міокарда. Ці та інші відмінності зумовлені більш пізнім, приблизно на 10 років, розвитком ССЗ у жінок порівняно з чоловіками. Протягом багатьох років, до настання менопаузи, жіночий організм має ефективний захист завдяки естрогенам, які впливають на метаболізм ліпідів, глюкози, інсуліну, а також на судинний тонус, процеси коагуляції та фібринолізу і, таким чином, гальмують розвиток та прогресування атеросклерозу. Дефіцит статевих гормонів у постменопаузі у жінок є пусковим фактором у ланцюзі проатерогенних змін ліпідного спектра крові, який призводить до підвищення рівня загального холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). У жінок у менопаузі частіше спостерігаються й інші фактори кардіометаболічного ризику – абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози, ЦД. Після настання менопаузи в жіночій популяції реєструють різке підвищення захворюваності на ССЗ. Проте супутні хронічні захворювання, які вже розвинулися до того часу, можуть маскувати клінічну картину й ускладнювати діагностику ССЗ. Це призводить до того, що жінок рідше направляють на консультацію до кардіолога, таким чином, вони з меншою ймовірністю отримають адекватне медикаментозне лікування, а ефективність хірургічного лікування у них нижча порівняно з такою у чоловіків. Як наслідок, рівень смертності від ССЗ у жінок у постменопаузальному періоді різко зростає та перевищує цей показник у чоловічій популяції.

Ситуація ускладнюється тим, що донедавна більшість багатоцентрових контрольованих досліджень у кардіології проводилися переважно серед чоловіків з урахуванням їх відносно ранньої захворюваності і смертності. Рекомендації з профілактики та лікування ССЗ розроблялися без урахування статевих відмінностей. Тому є очевидною необхідність створення рекомендацій з діагностики, лікування та профілактики ССЗ з огляду на відмінності у їх розвитку й перебігу між жінками та чоловіками. Сьогодні в цьому напрямі вже робляться певні кроки, і в низці документів докладно висвітлюються відмінності і значущість багатьох із традиційних серцево-судинних факторів ризику та окремих характеристик ССЗ у жінок.

? Які напрями впливу на серцево-судинний ризик у жіночій популяції сьогодні розглядаються як найбільш перспективні?

– В останні роки завдяки зусиллям Міжнародної асоціації з менопаузи менопаузальному стану як специфічному фактору ризику ССЗ у жінок стали приділяти більше уваги. Нещодавно було введено термін «менопаузальний метаболічний синдром», який характеризується дисліпідемією, порушенням вуглеводного обміну (зниженням секреції та елімінації інсуліну) внаслідок інсулінорезистентності (ІР), центральним типом ожиріння, підвищеним вмістом сечової кислоти у крові, порушеннями в системі згортання крові, розвитком АГ, гіперактивацією симпатоадреналової системи на тлі вираженої гіпоестрогенії .

У наш час середня тривалість життя жінок у Європі перевищує 80 років, а оскільки вік настання менопаузи значно не змінюється (в середньому 51,3 року), тривалість постменопаузи становить приблизно 30-40% від загальної тривалості їх життя. Таким чином, хоча своєчасна менопауза належить до фізіологічних явищ, вона є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути на якість, а часом і на тривалість життя жінки. Жінкам, у яких спонтанна або постхірургічна менопауза настає у віці 40-45 років, притаманний високий ризик розвитку не тільки ССЗ, а й остеопорозу, афективних розладів та деменції.

Сьогодні багато уваги приділяється можливостям, пов'язаним із застосуванням замісної гормональної терапії в менопаузі, яка має потенційно позитивний ефект на профіль серцево-судинного ризику завдяки сприятливому впливу на судинну функцію, рівень ліпідів, артеріального тиску (АТ) та метаболізм глюкози. Але не менш, а, можливо, – і більш важливим напрямом у зниженні ризику ССЗ є виявлення та корекція факторів кардіометаболічного ризику у жінок, і працювати в цьому напрямі слід ще до настання менопаузи.

? Чи існують дані щодо структури та поширення факторів кардіометаболічного ризику в українській популяції жінок?

– В Україні існує дефіцит широкомасштабних популяційних досліджень у жінок, присвячених аналізу кардіометаболічних чинників формування серцево-судинної патології і ЦД, але ми провели субаналіз жіночої когорти в рамках великого популяційного визначення факторів ризику, проведеного нами в Україні на міській популяції у 2009-2013 рр. (Е.И. Митченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник и соавт., 2013).

Протокол цього дослідження включав визначення та оцінку 20 факторів серцево-судинного ризику в 1 тис. респондентів серед міського населення України (в м. Дніпропетровську), а субаналіз стосувався лише респонденток жіночої статі віком 30-69 років (було включено 532 респондентки). У цьому субаналізі оцінювали такі параметри, як наявність менопаузи та вік її настання, антропометричні дані, рівень фізичної активності, рівень систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), анамнез АГ та її лікування, статус курця. Крім того, оцінювали низку метаболічних показників: наявність абдомінального ожиріння, ліпідний спектр крові, глікемічний статус.

Обстежені були розподілені на дві групи: першу групу (І) становили жінки репродуктивного віку (середній вік 39,7 року) , а другу (ІІ) – жінки в постменопаузі (середній вік 57,6 року).

? Які дані були отримані в цьому дослідженні?

– Передусім привертає увагу ранній термін настання менопаузи в українській популяції, який реєструвався за анамнестичними даними і становив у середньому 48,9 року, тоді як у Європі менопауза настає майже на 3 роки пізніше – в середньому у віці 51,3 року. Оскільки менопауза є передвісником багатьох потенційних проблем зі здоров'ям, які можуть вплинути на якість і тривалість життя жінки, її передчасне настання може призвести до зростання захворюваності і смертності від ССЗ.

Згідно з результатами проведеного аналізу респондентки характеризувалися збільшенням середніх параметрів індексу маси тіла (ІМТ), що відповідало наявності надлишкової маси тіла в обох групах і становило в середньому 28,1 кг/м^2. Проте характеристики груп достовірно відрізнялися. Так, якщо для жінок І групи, що знаходилися в репродуктивному віці, середній ІМТ коливався на межі з нормативними характеристиками, то для респонденток ІІ групи постменопаузальний статус супроводжувався зростанням ІМТ і межував з параметрами, характерними для ожиріння. Аналогічну залежність від наявності менопаузи зареєстровано також щодо виявлення абдомінального типу ожиріння, який найбільш тісно асоціюється з прогресуванням кардіоваскулярного та кардіометаболічного ризиків. Середня величина окружності талії (ОТ) в обстеженій популяції становила 89,9 см, що значно перевищувало як європейські, так і американські нормативи і свідчило про наявність ознак абдомінального ожиріння в популяції. Проте під час детального аналізу встановлено прогресування цієї характеристики з віком і настанням менопаузи. Відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань (2012) ОТ понад 80 см визначено в середньому у 77,3% обстежених: у 64,3% жінок репродуктивного віку і в 90,3% жінок у менопаузі. Водночас абдомінальне ожиріння за більш лояльним критерієм Американської асоціації серця (2001), яке діагностують при ОТ понад 88 см, виявлено в середньому у 37,3% жінок: у 26,4% в першій групі та у 48,2% – у другій. Гіподинамію було діагностовано у 33,7% обстежених, проте також зареєстровано її зростання з віком та настанням менопаузи.

Артеріальну гіпертензію виявлено у 52,8% жінок, у тому числі у 1,6% – вперше. Спостерігалося прогресивне збільшення поширеності АГ з віком. Так, у віковій групі 30-39 років АГ діагностовано у 34,0% жінок, 40-49 років – у 31,5%, у віці 50-59 років виявлено дворазове збільшення поширеності АГ – до 64,8%, а у респонденток віком 60-69 років цей показник досяг 69,7%. За результатами співставлення середніх параметрів зареєстрованого АТ визначено достовірне зростання частоти АГ залежно від настання менопаузи.

Особливістю отриманих нами даних є не тільки збільшення загального відсотка поширеності АГ в популяції в цілому і вища частота її виявлення у відповідних вікових групах порівняно з даними наших колег, а й істотне переважання АГ в жіночій когорті

порівняно з чоловічою у всіх вікових категоріях, чого раніше не виявляли (І.М. Горбась, 2008; І.М. Горбась, О.М. Барна та співавт., 2013).

Встановлено, що поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції становить у середньому 71,8% серед осіб жіночої статі, при цьому зареєстровано збільшення поширеності з віком. У жінок спостерігається стабільне збільшення поширеності гіперхолестеринемії з 45,2% у віковій групі 30-39 років до 86,0% у віці 60-69 років. При цьому в І групі респонденток репродуктивного віку поширеність гіперхолестеринемії становила 59,9%, тоді як у групі пацієнток з менопаузою її виявлено у 83,7%.

Поширеність низького рівня ХС ЛПВЩ (<1,3 ммоль/л для жінок) виявилася не надто характерною рисою для обстеженої популяції. У середньому лише у 24,0% респонденток спостерігалося зниження рівня ХС ЛПВЩ, причому реєстрували деяке збільшення поширеності цього чинника з віком: з 22,0% у віці 30-39 років до 24,6% у віці 60-69 років, проте достовірної різниці в залежності від настання менопаузи для цього фактора ризику не встановлено.

Гіпертригліцеридемію (>1,7% ммоль/л) виявлено в середньому у 26,2% обстежених. Для жінок визначено поширення гіпертригліцеридемії з віком: з 12,9% у віці 30-39 років до 39,7% у віці 60-69 років. Наявність менопаузи асоціювалася з удвічі більшою частотою виявлення гіпертригліцеридемії: з 17,1% у першій групі до 35,4% у пацієнток другої групи на тлі менопаузи.

Водночас поширеність в обстеженій популяції високого рівня найбільш прогностично значущого рівня ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) була досить високою і становила в середньому 65,9%. У віковому аспекті у жінок спостерігалося неухильне збільшення поширеності цього фактора ризику з 43,6% у віці 30-39 років до 75,8% у старших вікових групах (60-69 років). Наявність менопаузи суттєво вплинула на достовірність відмінності цього фактора ризику: виявлено достовірне зростання рівня ХС ЛПНЩ (>3,0 ммоль/л) з 56,4% у респонденток репродуктивного віку першої групи до 75,5% у жінок другої групи на тлі менопаузи.

Вкрай важливим є отримання в цьому субаналізі даних щодо поширеності в популяції жінок менопаузального віку ЦД 2 типу, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та ІР, оскільки до цього часу такі дані не були представлені у статистичних звітах кардіологів України.

Поширеність усіх випадків ЦД, у тому числі вперше виявленого діабету, становила 8,1% жіночої когорти в обстеженій популяції. При цьому відомості про попередньо діагностований ЦД 2 типу отримано щодо 0,5% жінок репродуктивного віку та 7,6% пацієнток у менопаузі. Після амбулаторного обстеження, що включало аналіз крові на вміст глюкози натще, і при визначенні рівня глікемії ≥7,0 ммоль/л додатково було діагностовано діабет у 3,0% жінок І групи (репродуктивного віку) та у 10,3% жінок ІІ групи (менопаузального віку).

Водночас ПТГ було виявлено у 19,1% жінок у популяції, причому у віковій групі 30-39 років – у 14,5% обстежених, а із збільшенням віку поширеність ПТГ у жінок зростала до 21,4% у віковій групі 60-69 років на тлі зниження естрогенного фону, який має потужну протидіабетичну дію. Під час розподілу жіночої когорти за наявністю менопаузи зазначено, що в першій групі жінок репродуктивного віку ПТГ виявляли у 15,4%, а в другій групі жінок на тлі менопаузи реєстрували значне зростання поширеності ПТГ – до 22,8%. Гіперінсулінемію (>11 мкОД/кг) та ІР, що визначалася за індексом HOMA >2,77 ум. од., виявлено майже у половини всієї жіночої когорти, і вони були значними як у групі жінок репродуктивного віку, так і у жінок другої групи на тлі менопаузи. Це було зумовлено гіперглікемією, з одного боку, і підвищенням рівня інсуліну з настанням менопаузи – з іншого. Поширеність гіперінсулінемії також зростала з віком і асоціювалася з настанням менопаузи.

Єдиним фактором ризику, поширеність якого знижувалася з віком, виявилося куріння (в середньому 13,1% жінок палили). Загалом цей фактор ризику виявляли достовірно частіше у респонденток репродуктивного віку (в середньому 18,6%) порівняно з жінками в менопаузальному віці (в середньому 7,6%), проте для дослідників великою несподіванкою було виявлення високої (5,0%) поширеності куріння навіть у старшій віковій групі (60-69 років), що, безумовно, пов'язано з істотним зростанням ризику ССЗ для цього контингенту на тлі значної маніфестації інших негативних факторів.

? Які загальні висновки можна зробити на основі отриманих результатів?

– Для жіночої когорти міського населення України є характерною значна поширеність факторів серцево-судинного ризику, що прогресують з віком і зумовлюють маніфестацію кардіальної захворюваності і смертності. Середній вік настання менопаузи у жінок в Україні є нижчим, ніж у Європі, що може асоціюватися з більш ранньою маніфестацією кардіальної патології на тлі гіпоестрогенемії в популяції.

Очевидно, що з настанням менопаузи реєструють достовірне збільшення характеристик, які свідчать про зростання відсотка надлишкової маси тіла та ожиріння в менопаузі з переважанням його абдомінального типу на тлі збільшення гіподинамії. Виявлення порушень вуглеводного обміну поряд з високою поширеністю абдомінального типу ожиріння у жінок в міській популяції України (37,3% згідно з «м'якими» критеріями АТР-ІІІ (2001) та 77,3% за критеріями Європейського товариства кардіологів (2012) свідчить про те, що проблема синдрому ІР або метаболічного синдрому, так само, як і всіх пов'язаних із ним кардіометаболічних розладів, вкрай актуальна для України і ще недостатньо оцінена кардіологами. З настанням менопаузи поширеність АГ зростає удвічі порівняно з жінками репродуктивного віку, крім того, достовірно збільшується частота проатерогенних порушень ліпідного обміну та вперше виявленого ЦД. Поширеність куріння знижується з настанням менопаузи, проте цей фактор ризику зберігається і в старших вікових групах.

Таким чином, фактори кардіометаболічного ризику є досить поширеними в популяції українських жінок менопаузального віку, і кардіологи, терапевти, сімейні лікарі повинні приділяти корекції цих факторів більше уваги. Основні заходи щодо первинної профілактики ССЗ у жінок мають включати дієту, відмову від куріння, регулярні фізичні навантаження, зниження маси тіла, контроль рівнів артеріального тиску, ліпідів і глікемії.

Підготувала ***Наталя Очеретяна***

150 мг два рази на добу
Прадакса®
дабігатрану етексилат
Кращий захист мозку*
Єдиний Новий Оральний Антикоагулянт (НОАК), який продемонстрував значне зниження ризику захворюваності на ішемічний інсульт у хворих на миготливу аритмію*1–5
*у порівнянні з варфарином

Показання. Запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП) з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), вік ≥ 75 років, серцева недостатність (Нью-Йоркська Асоціація Кардіологів [NYAK], клас ≥ II), цукровий діабет або артеріальна гіпертензія. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) і легеневої емболії (ЛЕ) та запобігання рецидивуючому ТГВ і ЛЕ у дорослих. **Спосіб застосування та доза.** Рекомендована доза препарату становить 300 *мг* – по 1 капсулі 150 *мг* 2 рази на добу – після п'ятиденної терапії парентеральним антикоагулянтом. Тривалість лікування необхідно визначати індивідуально після ретельної оцінки користі лікування та ризику кровотечі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до дабігатрану або дабігатрану етексилату, або до будь-якого з інгредієнта препарату. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Активні клінічно значущі кровотечі. Пошкодження або стан, який розглядається як істотний фактор ризику значних кровотеч, зокрема поточна або нещодавня шлунково-кишкова виразка, наявність злоякісних пухлин з високим ризиком кровотечі, нещодавнє пошкодження головного або спинного мозку, хірургічна операція на спинному мозку або офтальмологічна хірургічна операція, нещодавня внутрішньочерепна кровотеча, відома або підозрювана езофагеальне варикозне розширення судин, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або значні інтракраніальні або інтраспинальні судинні патології. Одночасне застосування будь-якого антикоагулюючого лікарського засобу, такого як нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, дальтепарин та ін.), похідні гепарину (фондапаринукс та ін.), пероральні антикоагулянти (варфарин, ривароксабан, апіксабан та ін.), за винятком випадків переходу із або на антикоагулянтну терапію або коли НФГ застосовують у дозах, необхідних для підтримання відкритого центрального венозного або артеріального катетера. Порушення функції печінки або захворювання печінки, що можуть впливати на виживання. Одночасне застосування системного кетоконазолу, циклоспорину, праконазолу та дронедарону. Штучний клапан серця, що потребує антикоагулянтної терапії. **Побічні реакції.** Загалом у 22 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії (довготривале лікування більше 3 років), 14 % пацієнтів, які лікували тромбоз глибоких вен та легеневу емболію, та 15 % пацієнтів, які лікувалися для запобігання ТГВ та ЛЕ, спостерігалися побічні реакції. Найчастішою побічною реакцією було кровотеча, що спостерігалося приблизно у 16,5 % пацієнтів з фібриляцією передсердь, які лікувалися для запобігання інсульту та системній емболії, та у 14,4 % пацієнтів, які лікували ТГВ/ЛЕ. Хоча у клінічних дослідженнях частота була низькою, масивні або тяжкі кровотечі можуть виникати і, залежно від локалізації, викликати втрату працездатності, загрозливі для життя стани або летальні наслідки.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Прадакса
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51.
3. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363:1875-6.
4. Michael Katenelson, Ralph L. Sacco and Mauro Moscucci. Progress for Stroke Prevention With Atrial Fibrillation: Emergence of Alternative Oral Anticoagulants. Circulation. 2012;125:1577-1583
5. New long-term data reinforce safety profile of Pradaxa® for stroke prevention in AF http://www.businesswire.com/news/home/20130617005116/en/long-term-data-reinforce-safety-profile-Pradaxa%C2%AE-stroke

Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату ПРАДАКСА. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.
Р.С. UA/10626/01/03

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні.
57, Льва Толстого, Київ, 01032, Україна, 17 поверх. Телефон +38 (044) 494-12-75

PDX.2015.0428-40

«Цінність для здоров'я»
Програма підтримки хворих Медікарт «Цінність для здоров'я» – це соціальна програма, спрямована на збільшення доступу до сучасних, ефективних препаратів.
Підвищення доступності препаратів стає можливим за рахунок встановлення спеціальних умов придбання препаратів пацієнтам, котрі цього потребують.

Подробиці про програму підтримки хворих Медікарт «Цінність для здоров'я» на сайті www.medicard.com.ua або за телефоном БЕЗКОШТОВНОЇ гарячої лінії 067 644 88 55.

На правах реклами.

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА
Міжнародний медичний конгрес

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

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

Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: мультидисциплинарный подход к решению проблемы

19-20 мая в г. Киеве состоялась V Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины. В рамках конференции прошли научные заседания, посвященные одному из наиболее сложных аспектов ведения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) – профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Ректор Днепропетровской медицинской академии Министерства здравоохранения Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Георгий Викторович Дзяк отметил в своем выступлении, что в условиях растущей распространенности ФП наличие у врачей знаний в области профилактики ТЭО у пациентов с данным заболеванием – это требование времени. Наиболее частым и тяжелым осложнением при ФП является кардиоэмболический инсульт. Актуальность проблемы подтверждает и неоднократное за последние несколько лет обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ФП, в современной версии которых предложено отказаться от использования категорий «низкий», «средний» и «высокий» риск и рассматривать риск развития инсульта у пациентов с ФП как постоянный. Обновленные рекомендации по лечению ФП предоставили врачам эффективные инструменты для предупреждения инсульта у пациентов высокого риска – современные пероральные антикоагулянты. Вопросы, связанные с оценкой риска развития инсульта, выбором и применением антикоагулянтов для лечения пациентов с ФП, актуальны сегодня не только для кардиологов, но и для неврологов, семейных врачей, хирургов. Эти специалисты в своей повседневной деятельности постоянно сталкиваются с больными высокого тромбоэмболического риска, прогноз которых во многом зависит от того, сколько внимания будет уделено стратификации риска и разработке индивидуализированной схемы антикоагулянтной терапии. Поэтому шкалы для определения риска развития инсульта и кровотечений при ФП (CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED) должны сегодня стать неотъемлемым атрибутом многих врачебных кабинетов. Следует понимать, что решение о назначении антикоагулянтной терапии таким больным должно быть основано на результатах оценки риска развития инсульта, а не на данных о типе, частоте и длительности аритмии. С другой стороны, сведения о степени риска возникновения кровотечений помогают составить план наблюдения за такими больными (частота визитов к врачу, лабораторных исследований и т.д.). Таким образом, широкое использование в повседневной клинической практике шкал CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED позволяет оптимизировать схему лечения больных ФП и является одним из шагов в направлении улучшения их прогноза. Между тем, проблема недостаточно широкого использования таких шкал является сегодня одной из наиболее актуальных в области ведения пациентов с ФП, и без успешного ее решения мы не сможем в полной мере использовать возможности, связанные с применением новых пероральных антикоагулянтов.

Современные представители этой группы препаратов были разработаны в качестве альтернативы варфарину, широкое применение которого ограничивается многими факторами – узким терапевтическим окном, необходимостью постоянного лабораторного контроля, многообразными пищевыми и лекарственными взаимодействиями, трудностями в достижении терапевтической дозировки. Многие врачи, назначавшие варфарин, хорошо знакомы с такими проблемами, как чрезмерный ответ на применение стандартных доз этого препарата и резистентность к нему (отсутствие ответа на дозу 10-15 мг).

Новые пероральные антикоагулянты в отличие от варфарина, блокирующего несколько витамин К-зависимых факторов свертывания крови, избирательно воздействуют только на один фактор свертывания. Так, дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан, апиксабан и эдоксабан ингибируют Ха фактор. Применение современных пероральных антикоагулянтов не требует лабораторного контроля, пищевых ограничений, они назначаются в фиксированной дозе, поэтому их появление в полной мере оправдало ожидания ученых и практических врачей. К преимуществам этих препаратов следует также отнести быстрое начало действия, стабильный и длительный эффект, короткий период полувыведения, минимальный риск лекарственных взаимодействий, отсутствие таких побочных эффектов, как иммунная тромбоцитопения и некроз кожи. Таким образом, они соответствуют всем требованиям, которые предъявляются на современном этапе к пероральным антикоагулянтам, предназначенным для проведения длительной тромбопрофилактики.

В клинических рандомизированных исследованиях с применением новых пероральных антикоагулянтов продемонстрирована их эффективность в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной ФП при сравнении с варфарином. Наибольшая эффективность в профилактике инсульта показана в исследовании RE-LY с дабигатраном – при использовании этого препарата в дозе 150 мг 2 раза в сутки частота инсультов снижалась до 0,92% в год. Для сравнения – на фоне лечения ривароксабаном, апиксабаном и эдоксабаном в клинических исследованиях этот показатель составил 1,34; 0,97 и 1,25% в год соответственно.

В ходе исследования RE-LY были проведены 1983 кардиоверсии. Результаты сравнения эффективности дабигатрана и варфарина у пациентов, подвергавшихся данной процедуре, продемонстрировали наличие у дабигатрана важных преимуществ, таких как быстрое начало действия и стабильный гипокоагуляционный эффект в течение первой недели после восстановления синусового ритма, т.е. в период, когда риск развития ТЭО особенно высок.

Дабигатран следует с осторожностью применять у пациентов со сниженной функцией почек, поэтому расчет значений клиренса креатинина (КК) перед назначением этого препарата является обязательным.

Руководитель кафедры кардиологии и кардиохирургии медицинского факультета Варминско-Мазурского университета (г. Ольштын, Польша) Анджей Рейнкевич познакомил слушателей с некоторыми аспектами международных рекомендаций по лечению ФП и остановился на вопросах, связанных с применением прямого ингибитора тромбина – дабигатрана.

А. Рейнкевич сделал акцент на нескольких важных положениях действующих международных рекомендаций по профилактике инсульта:

1) шкалу CHA_2DS_2-VASc необходимо использовать для оценки риска инсульта у пациентов с симптомной или асимптомной ФП (пароксизмальной, персистирующей и перманентной), с трепетанием предсердий и сохраняющимся риском рецидива аритмий после кардиоверсии;

2) не следует использовать монотерапию аспирином в профилактике инсульта у пациентов с ФП;

3) не следует проводить профилактику инсульта у пациентов с ФП моложе 65 лет, не имеющих факторов риска, кроме пола (0 баллов – мужской пол и 1 балл – женский пол по шкале CHA_2DS_2-VASc).

Современные рекомендации ESC по лечению ФП предлагают простой алгоритм профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. В соответствии с этим алгоритмом, пациентам с количеством баллов по шкале риска инсульта ≥1 следует назначить антикоагулянтную терапию (антагонист витамина К или новый пероральный антикоагулянт), при этом выбор препарата следует делать с учетом риска кровотечений (оценить по шкале HAS-BLED) и предпочтений пациента.

Таким образом, терапия пероральными антикоагулянтами показана большинству пациентов с ФП, в том числе имеющим низкий риск инсульта. Между тем, по данным регистра GLORIA-AF, большое количество больных с ФП и прямыми показаниями к назначению антикоагулянтной терапии не получают ее. Так, в 34% случаев пероральные антикоагулянты не назначаются пациентам с ФП и умеренным риском развития инсульта и в 17% случаев – пациентам с высоким риском.

А. Рейнкевич отметил, что новые пероральные антикоагулянты помогли решить несколько важных проблем, возникавших при проведении тромбопрофилактики у пациентов высокого риска. К числу этих проблем относятся не только ограниченная эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) у таких больных, но и неудобства, связанные с применением варфарина, и, самое главное, – высокий риск геморрагических осложнений, наблюдающийся на фоне лечения этим препаратом. Так, по данным исследований, проведенных в США, варфарин является одним из лидеров по частоте госпитализаций, обусловленных побочными эффектами препарата. При этом в 63% случаев причиной госпитализаций, связанных с варфарином, были геморрагические осложнения. А. Рейнкевич напомнил, что прямой ингибитор тромбина дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки в исследовании RE-LY продемонстрировал значительное (на 34%) снижение риска развития инсульта (в том числе геморрагического) и системной эмболии по сравнению с варфарином. Столь выраженное достоверное снижение риска развития ТЭО не было достигнуто ни в одном исследовании с другими новыми пероральными антикоагулянтами. Так, в исследовании ARISTOTEL с апиксабаном снижение риска развития инсульта/системной эмболии хотя и было достоверным, но составило всего 21%. Преимущества дабигатрана перед варфарином в снижении риска инсульта сохранялись при анализе риска развития всех видов инсульта – геморрагического (снижение на 74%), ишемического (на 25%), не инвалидизирующего, инвалидизирующего/фатального. Кроме того, на фоне применения дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки наблюдалось снижение риска кардиоваскулярной смерти на 15%. Особенно выраженные преимущества дабигатрана перед варфарином в уменьшении риска геморрагического инсульта отмечены при его использовании в дозе 110 мг 2 раза в сутки – риск снижался на 69%. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки продемонстрировал также сопоставимую с варфарином эффективность в снижении риска развития главной конечной точки, ишемического инсульта и кардиоваскулярной смерти, сократив при этом частоту крупных кровотечений на 20%.

Исследование RE-LY, включившее более 18 тыс. пациентов, стало наиболее крупным в области ФП, и его результаты внесли большой вклад в изменение международных рекомендаций по профилактике ТЭО при ФП.

Доказательная база дабигатрана и результаты его применения в реальной практике, отраженные в национальных регистрах, свидетельствуют о том, что круг пациентов, которым может быть назначен данный препарат, достаточно широк. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) по профилактике инсультов при ФП указывается, что дабигатран может использоваться с этой целью у следующих категорий больных:

– с неклапанной ФП и наличием ≥1 фактора риска;

– с инсультом, транзиторной ишемической атакой (ТИА) или системной эмболией в анамнезе;

– с фракцией выброса левого желудочка сердца <40%;

– с симптоматической СН (функциональный класс – ФК – II и более по NYHA);

– в возрасте ≥75 лет;

– в возрасте ≥65 лет и с одним из следующих заболеваний: сахарный диабет, ИБС или артериальная гипертензия.

Отдельно следует сказать о пациентах с инсультом/ТИА, развившимися на фоне приема других современных пероральных антикоагулянтов – ривароксабана и апиксабана. У этих больных, согласно современным рекомендациям, целесообразным является переключение на терапию дабигатраном, поскольку это единственный на сегодня пероральный антикоагулянт, который, кроме снижения риска развития инсультов/системных эмболий, продемонстрировал в клиническом рандомизированном исследовании снижение риска ишемического инсульта по сравнению с варфарином (на 25%).

Следует отметить, что одной из наиболее распространенных ошибок в клинической практике является отказ врачей от назначения пероральных антикоагулянтов пожилым пациентам (старше 65 лет) и больным, перенесшим инсульт или ТИА. Между тем, таким пациентам можно и нужно проводить антикоагулянтную терапию, а также согласно современной версии рекомендаций ESC (2012) в случае развития инсульта на фоне лечения варфарином или другим пероральным антикоагулянтом следует назначить дабигатран как наиболее эффективный препарат в предотвращении этих осложнений.

Важным моментом в проведении терапии пероральными антикоагулянтами является выбор препарата, при котором необходимо принять во внимание все индивидуальные особенности пациента, его анамнез и имеющиеся риски. Во многих ситуациях в качестве наиболее предпочтительного антикоагулянта можно рассматривать дабигатран, который при применении в дозе 150 мг 2 раза в сутки несколько выигрывает в отношении эффективности в профилактике инсульта по сравнению с другими новыми антикоагулянтами. Прямых сравнений современных пероральных антикоагулянтов не проводили, однако в недавнем метаанализе показано, что лечение дабигатраном позволит сократить количество инсультов/ТИА на 6, ишемических инсультов – на 9, геморрагических инсультов – на 3, смерти – на 3 и крупных кровотечений – на 6 случаев в год у 1 тыс. пролеченных пациентов по сравнению с ривароксабаном. По сравнению с апиксабаном дополнительное уменьшение количества ишемических инсультов составляет 4 случая в год, геморрагических инсультов и смерти – по 1 случаю в год (L.Williams et al., 2012).

Данные сетевого анализа, проведенного C.T. Ruff (2013), подтверждают, что по вероятности предупреждения инсульта дабигатран превосходит ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Этот же анализ показал, что у пациентов с высоким риском больших кровотечений (например, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе) преимущества может иметь апиксабан.

Еще один вопрос, который приобретает сегодня все большую актуальность, – применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом (ОКС). Очевидно, что назначение тройной антитромботической терапии (АСК + клопидогрель + антикоагулянт) является целесообразным в ряде случаев, когда тромботический риск особенно высок. Бесспорно также, что риск кровотечений на фоне тройной терапии ожидаемо возрастает, и пациенты нуждаются в постоянном наблюдении и периодической переоценке рисков. У больных со стабильной коронарной болезнью и высоким риском может быть рассмотрена монотерапия пероральным антикоагулянтом без антитромбоцитарных средств (АВК или новый пероральный антикоагулянт). Если решение о назначении перорального антикоагулянта принято, то вновь возникает вопрос о выборе препарата, а также о том, целесообразно ли переключение с терапии дабигатраном на другой новый антикоагулянт – ривароксабан или апиксабан – у пациентов с ФП, перенесших ОКС. Известно, что ривароксабан при ОКС был исследован в низких дозах – 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки, тогда как данные о возможности его использования у пациентов с ФП и ОКС в дозе, необходимой для профилактики инсульта при ФП (20 мг/сут), отсутствуют. Апиксабан в специально спланированном исследовании не продемонстрировал клинически значимого уменьшения частоты ишемических событий у пациентов с ОКС, при этом отмечено существенное

увеличение частоты кровотечений на фоне терапии этим препаратом. Таким образом, на сегодня отсутствуют достаточные основания для перевода пациентов с ФП с терапии дабигатраном на другой пероральный антикоагулянт при развитии ОКС.

Режим приема пероральных антикоагулянтов – немаловажный аспект, который также может в определенной мере повлиять на решение врача о выборе препарата для длительной терапии. Режим приема дабигатрана (2 раза в сутки) имеет определенные преимущества. Так, двукратный прием препарата на протяжении дня способствует поддержанию более стабильной концентрации действующего вещества в крови (A. Clemens, 2012), и если рассматривать с этой точки зрения риски, связанные с пропуском приема антикоагулянтов, то пропуск одной дозы дабигатрана равнозначен пропуску трех доз антикоагулянта с однократным режимом приема в течение суток. Зарубежные авторы указывают на то, что прием перорального антикоагулянта 2 раза в сутки обеспечивает более благоприятное соотношение риск/польза при проведении терапии и ее большую безопасность по сравнению с однократным приемом.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сформулировать несколько важных тезисов, которые помогут врачам определиться с выбором перорального антикоагулянта в различных клинических ситуациях:

– дабигатран – единственный из современных пероральных антикоагулянтов, продемонстрировавший превосходство в снижении риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП по сравнению с варфарином при меньшей частоте кровотечений и геморрагических осложнений;

– дабигатран имеет преимущества перед варфарином в отношении уменьшения риска крупных кровотечений при применении в дозе 110 мг 2 раза в сутки;

– у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе предпочтительным является назначение или переключение на дабигатран;

– на сегодня отсутствуют достаточные основания для переключения с дабигатрана на другой пероральный антикоагулянт пациентов с ФП, высоким риском ишемического инсульта и развившимся ОКС.

В официальных международных рекомендациях дабигатран достаточно быстро прошел путь от использования в профилактике инсульта при ФП (2010) до применения в лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии – ТЭЛА (2014). В ходе выступления А. Рейнкевич кратко ознакомил слушателей с международными рекомендациями по применению дабигатрана в лечении ТГВ и ТЭЛА, отметив, что в случае последней дабигатран назначается через 5 дней после стандартной терапии. Рекомендованная доза препарата при этих состояниях составляет 150 мг 2 раза в сутки. Доза дабигатрана 110 мг в сутки назначается пациентам старше 80 лет или принимающим верапамил. Низкая доза дабигатрана может быть также рассмотрена у больных в возрасте 75-80 лет с умеренным нарушением почечной функции, гастритом, эзофагитом, рефлюксной болезнью и другими факторами, увеличивающими риск кровотечений при условии наличия у них низкого тромботического и высокого геморрагического риска.

Подводя итоги, А. Рейнкевич сформулировал следующие тезисы:

– большинство инсультов, ассоциированных с ФП, – ишемические, и данные осложнения приводят к стойкой утрате трудоспособности или смерти;

– традиционные агенты (варфарин), используемые в профилактике инсультов, имеют много ограничений, в частности – высокий риск геморрагических осложнений;

– цель антитромботической терапии при ФП – предотвращение инсульта и минимизация риска геморрагических осложнений;

– использование современных пероральных антикоагулянтов способствует оптимизации антитромботической терапии при ФП;

– только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки продемонстрировал достоверное снижение риска развития ишемического инсульта по сравнению с варфарином у пациентов с ФП.

Нюансам применения дабигатрана у пациентов с ФП на фоне ИБС и СН, а также вопросам безопасности лечения этим препаратом был посвящен доклад **руководителя отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Олега Сергеевича Сычева**.

– Актуальность вопросов, связанных с применением дабигатрана при ИБС или СН, обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний в популяции пациентов с ФП. По данным исследований в области ФП (AFI, EAFT, ALFA, AFASAK 2), СН встречается примерно у каждого пятого амбулаторного пациента с ФП. В исследованиях, которые проводились с участием госпитализированных больных ФП, показано, что почти половина из них имеют СН. Наличие СН, обусловливающей изменение реологических свойств крови, активацию нейрогуморальных факторов, повышение активности тромбоцитов, приводит к увеличению риска тромбоэмболических событий, а в случае сочетания СН и ФП этот риск еще более возрастает. Показано, что частота инсультов, системных эмболий и больших кровотечений с увеличением ФК СН повышается (Eur J. of Heart, July 9, 2013). В современной версии рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по лечению ФП указывается, что застойная СН и заболевания коронарных сосудов увеличивают риск ишемических осложнений и системных эмболий в 1,4 и 1,5 раза соответственно. Таким образом, пациенты с ФП и СН относятся к категории сложных больных и, выбирая в таких ситуациях препарат для проведения длительной антикоагулянтной терапии, следует быть уверенным, что его прием будет не только эффективным, но и безопасным.

Исследование RE-LY, в котором были получены убедительные доказательства эффективности дабигатрана в профилактике инсульта и системных эмболий при ФП, включало большое количество пациентов с симптоматической СН – около 5 тыс. Как показал субанализ результатов исследования, в данной подгруппе больных дабигатран в обеих дозировках (150 и 110 мг 2 раза в сутки) превосходил варфарин по эффективности в предупреждении инсульта/системных эмболий и по безопасности. Таким образом, дабигатран как препарат, эффекты которого хорошо изучены у пациентов с сочетанием ФП и СН, целесообразно назначать таким больным с целью профилактики ТЭО.

Обсуждая перспективы применения дабигатрана при ИБС, следует отметить, что вопрос о возможном повышении риска инфаркта миокарда (ИМ) на фоне применения дабигатрана у больных с ФП на сегодня закрыт.

Этот вопрос возник в связи с некоторым недостоверным повышением риска ИМ в группе дабигатрана в исследовании RE-LY. Однако, по результатам субанализа, в ходе которого оценивали частоту каждого ишемического события, включая ИМ, нестабильную стенокардию, потребность в реваскуляризации, данная тенденция не наблюдалась. В 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) был проведен анализ по сравнительной оценке безопасности дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике, который включал данные 134 тыс. пожилых пациентов с неклапанной ФП. У этих больных оценивали безопасность антикоагулянтной терапии по частоте развития ишемического инсульта, внутричерепного и гастроинтестинального кровотечений, ИМ и смерти. Полученные результаты подтвердили преимущества дабигатрана перед варфарином в снижении риска развития ишемического инсульта, внутричерепных кровотечений и смерти. Риск развития ИМ при лечении дабигатраном не превышал таковой у пациентов, принимавших варфарин.

Эксперты FDA пришли к выводу, что дабигатран не увеличивает риск развития острого ИМ. На это же указывается и в решении Экспертного Совета, послужившем дополнением к рекомендациям по профилактике тромбоэмболий Ассоциации кардиологов Украины.

Существенным аргументом в пользу безопасности дабигатрана являются и результаты исследования RE-SONATE, посвященного изучению эффективности дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки в профилактике рецидивов венозного тромбоэмболизма. В этом исследовании частота кардиоваскулярных событий оказалась сопоставимой в группе дабигатрана и варфарина.

Профессор О.С. Сычев обратил внимание врачей на то, что при назначении дабигатрана следует в первую очередь рассматривать дозу 150 мг 2 раза в сутки, которая продемонстрировала наибольшую эффективность в снижении риска ТЭО в исследовании RE-LY. Пациентам с риском кровотечений по шкале HAS-BLED ≥3 баллов, в возрасте ≥80 лет, принимающим верапамил, с клиренсом креатинина (КК) 30-49 мл/мин рекомендовано использование дабигатрана в сниженной дозе – 110 мг 2 раза в сутки. Дабигатран имеет преимущественно почечный путь выведения (80%), поэтому важно обеспечить наблюдение за больными с нарушениями почечной функции, например, частота визитов пациентов с КК 30-49 мл/мин должна составлять 1 раз в 3 мес. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью (КК 15-30 мл/мин) применение дабигатрана не показано. Однако у больных с нарушенной функцией печени дабигатран может служить препаратом выбора.

Заведующая кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Константиновна Свиридова представила точку зрения невролога на проблему профилактики инсультов при ФП, отметив, что дабигатран, как препарат с высокой эффективностью в профилактике ТЭО, рекомендованный в качестве предпочтительного антикоагулянта для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП, занимает особое место в неврологической практике. Важный вопрос, который сегодня стоит перед неврологами – в какие сроки следует начинать терапию дабигатраном у пациентов с ФП и развившимся острым инсультом или ТИА? Накопленный опыт уже сегодня позволяет предложить для клинической практики схемы назначения дабигатрана у таких больных. Так, пациентам с ТИА рекомендуется начало терапии дабигатраном сразу после исключения инсульта. Пациенты с легким инсультом могут принимать дабигатран с 3-5-го дня после развития события; при инсульте средней тяжести рекомендовано отсрочить антикоагулянтную терапию до 5-7-го дня, при очень тяжелом инсульте дабигатран назначается через 2 нед после его развития (M. Huisman et al., 2012).

Аспектам безопасности применения дабигатрана были посвящены несколько исследований и анализов, таким образом, этот препарат тщательно изучен и вызывает доверие врачей. В анализе, проведенном M. Sherid и соавт. (2014), оценивали частоту развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших дабигатран и ривароксабан в реальной клинической практике на протяжении 2010-2013 гг. Показано, что частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне обоих препаратов достоверно не отличалась; в то же время применение ривароксабана одновременно с антиагрегантами (одним или двумя) или нестероидными противовоспалительными препаратами ассоциировалось с некоторым увеличением риска кровотечений (ОР=7,4; p=0,037). На фоне приема дабигатрана не отмечено тенденции к увеличению частоты желудочно-кишечных кровотечений.

Немаловажными являются и результаты оценки фармакоэкономической эффективности дабигатрана в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП, полученные H. Wouters и соавт. при проведении анализа в Бельгии и в Канаде (2011, 2013). В ходе исследования в Канаде оценивали частоту развития ишемических событий (первичный и повторный инсульт, системные эмболии, ТИА, острый ИМ и смерть), а также – кровотечений (внутричерепных, экстракраниальных и незначительных) и их влияние на качество жизни. Полученные результаты позволили сделать вывод, что на фоне дабигатрана реже по сравнению с варфарином развиваются ишемические инсульты и внутричерепные кровоизлияния; кроме того, дабигатран характеризуется лучшим показателем QALY (продленные годы качественной жизни). Авторы исследований сделали вывод о том, что дабигатран является экономически эффективной альтернативой варфарину в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП.

Ученые-неврологи в числе прочих вопросов изучают возможности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с геморрагическим инсультом, и данные исследований с дабигатраном, а также полученный опыт позволяют сделать вывод о том, что целесообразность его применения после острой фазы геморрагического инсульта определяется степенью тромбоэмболического риска.

Профессор Н.К. Свиридова изложила алгоритм перевода пациентов с парентеральных антикоагулянтов (гепарина или фондапаринукса) и с варфарина, который является достаточно простым. При переходе с антикоагулянтов, вводимых подкожно, дабигатран следует принять за 0-2 ч до следующей дозы парентерального антикоагулянта и далее продолжать прием по рекомендованной схеме 2 раза в сутки. При переключении с непрерывной инфузии нефракционированного гепарина инфузия останавливается при приеме первой дозы дабигатрана. При необходимости перехода с дабигатрана обратно на парентеральный антикоагулянт прием дабигатрана прекращается за 12-24 ч до первой инъекции. Переключение на дабигатран пациентов, лечившихся варфарином, происходит только при достижении уровня международного нормализованного отношения (МНО) <2.

Врачам важно знать также схемы отмены и возобновления терапии дабигатраном у больных с показаниями к хирургическим вмешательствам, поскольку такие ситуации нередки в реальной практике. Прием дабигатрана рекомендуется остановить за 1-2 суток до планируемой операции у пациентов с нормальной функцией почек и низким риском кровотечений или за 3-5 суток у больных с КК ≤50 мл/мин. Перед серьезным обширным вмешательством или размещением спинного/эпидурального катетера производитель рекомендует прекратить прием дабигатрана на более длительное время.

При необходимости экстренного вмешательства у пациентов, принимающих дабигатран, врач должен самостоятельно принять решение на основании оценки рисков, связанных с проведением операции на фоне действия антикоагулянта и отказом от вмешательства.

В случае передозировки дабигатрана рекомендуется поддержание активного диуреза, переливание свежезамороженной плазмы крови, прием активированного угля в течение 1-2 ч после передозировки. В настоящее время разработан антидот дабигатрана – принципиально новое лекарственное средство идаруцизумаб.

В ходе выступлений докладчиков были сделаны следующие выводы:

– большинство инсультов, ассоциированных с ФП, – ишемические, и данные осложнения приводят к стойкой утрате трудоспособности или к смерти;

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

– традиционные антикоагулянты (варфарин) имеют много ограничений в использовании, в частности – высокий риск геморрагических осложнений;

– цель антитромботической терапии при ФП – предотвращение инсульта и минимизация риска геморрагических осложнений;

– использование современных пероральных антикоагулянтов способствует оптимизации антитромботической терапии при ФП;

– дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает наилучший уровень защиты от развития ТЭО у пациентов с ФП;

– дабигатран является эффективной и безопасной альтернативой варфарину, и его более широкое внедрение в клиническую практику позволит значительно улучшить результаты тромбопрофилактики у больных ФП.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Н.Ю. Осовська, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Клінічний випадок використання ранолазину у пацієнтки з мікросудинною стенокардією та фібриляцією передсердь

Н.Ю. Осовська

Довгостроковий прогноз пацієнтів з мікросудинною стенокардією (МСС), згідно з наявними даними, є співставним з таким у загальній популяції [1, 2]. І це є вельми обнадійливим фактом як для пацієнта, так і для лікаря. Водночас пацієнти з МСС страждають на кардіалгії, які в більшості випадків мають тенденцію до посилення та збільшення кількості больових епізодів, що значно погіршує якість життя таких пацієнтів.

З упевненістю можна констатувати той факт, що МСС є поширеною формою стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС): саме цей діагноз згодом встановлюють 20-30% пацієнтів, яким проводять коронароангіографію (КАГ). Захворювання втричі частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. Більшість цих пацієнток перебувають у періоді менопаузи у віці 45-60 років.

МСС характеризується високою варіабельністю перебігу і, на жаль, низькою ефективністю традиційної антиангінальної терапії. Існує низка клінічних особливостей цієї форми стенокардії: стенокардитичні болі виникають під час фізичного навантаження; у 30-40% випадків спостерігається стенокардія спокою; біль має пролонгований характер; приблизно у половини хворих відсутній позитивний ефект від прийому нітратів.

Мікросудинну стенокардію часто ототожнюють із коронарним синдромом Х (КС-Х). КС-Х – більш широке поняття, що включає не тільки стенокардію, хоча остання при зазначеному синдромі, очевидно, має мікроваскулярний характер. Поява терміна «мікросудинна стенокардія» відображає динаміку розуміння патогенезу цієї форми ІХС і пов'язана з отриманням дедалі більшої кількості доказів мікросудинної дисфункції та ішемічного походження стенокардії у таких хворих.

Слід нагадати, що можливості КАГ під час оцінки стану мікросудинного русла вкрай обмежені, тому за відсутності змін у коронарних артеріях при КАГ можлива наявність «нерозпізнаної» оклюзійної патології дистальних судин. Поняття «ангіографічно незмінені коронарні артерії» є досить умовним і свідчить лише про відсутність звужуючих просвіт судин атеросклеротичних бляшок в епікардіальних коронарних судинах. Анатомічні особливості дрібних артерій залишаються «ангіографічно невидимими». Подібні зміни пояснюються патологією «малих судин» та мають назву «хвороба малих судин».

Діагноз первинної МСС встановлюють за наявності типового ангінозного загрудинного болю, відсутності обструктивних змін у коронарних артеріях за даними КАГ і результатами електрокардіографії (ЕКГ) у спокої та/або стрес-тесту, що вказують на ішемію міокарда [3]. Порушення регіонарної скоротливості лівого шлуночка навіть при стрес-ехокардіографії для пацієнтів з МСС не є характерними, що робить ехокардіографію (ЕхоКГ) неефективним методом діагностики та оцінки динаміки захворювання у таких пацієнтів. Великий потенціал у діагностиці МСС має позитронно-емісійна томографія, яка дозволяє оцінити саме регіонарний кровообіг.

Вчені досі не можуть дійти єдиної думки щодо низки питань стосовно МСС. Чи тільки мікроваскулярна дисфункція є причиною ішемії міокарда і болю в грудній клітці у пацієнтів зі стенокардією і нормальними коронарними артеріями? Чи можна вважати первинною мікроваскулярну стенокардію за наявності артеріальної гіпертензії (АГ)? Чи є настільки безпечним віддалений прогноз при МСС?

На сьогодні триває вивчення патогенезу МСС. Вважається, що основну роль відіграє зниження коронарного резерву в результаті вираженої ендотеліальної дисфункції дрібних коронарних артерій. Серед механізмів задіяні патологічна адренергічна активність, резистентність до інсуліну, запальний процес, а у жінок – зниження рівня естрогену. Наголошується на розвитку на більш пізніх етапах інтерстиціального та периваскулярного фіброзу міокарда, що призводить до посилення діастолічної дисфункції і ще більшого погіршення мікроваскулярного кровообігу. Одностайною є думка про наявність у цієї категорії хворих підвищеної больової чутливості, яка навіть при легкому ступені ішемії міокарда може зумовлювати появу болю в грудній клітці. Ці спостереження так само стосуються пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), у яких больовий синдром у ділянці серця прийнято вважати вираженим меншою мірою порівняно зі стенокардією без діабету.

Таким чином, діагноз первинної МСС у більшості випадків встановлюють за принципом «виключення» – виключення наявності стенозу коронарних судин, тобто після проведення КАГ, у пацієнтів зі стенокардією за наявності депресії сегмента ST при ЕКГ або холтерівському моніторуванні ЕКГ (ХМЕКГ).

На сьогодні не існує заснованих на доказах керівництв, присвячених лікуванню первинної МСС, – це є найбільш суттєвим відкритим питанням мікроваскулярної стенокардії. Більшість підходів до лікування цього стану мають емпіричний характер, враховуючи значну кількість можливостей для зменшення проявів кардіалгій. Терапія першої лінії базується на застосуванні стандартних антиангінальних засобів (нітратів, β-адреноблокаторів та антагоністів кальцію), проте контроль симптомів часто залишається недостатнім саме при цій формі ІХС. Запропоновано декілька препаратів другої лінії, до яких належить і ранолазин.

Клінічний випадок

Жінка 54 років, що звернулася до лікаря-кардіолога поліклініки Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, скаржилася на напади загрудинного болю. Кардіалгії виникали з частотою від 1-2 разів на тиждень до 1-2 разів на місяць, іноді тривали до декількох годин і варіювали від легких до сильних залежно від фізичної активності пацієнтки в ці дні. Упродовж останніх восьми років вона хворіла на АГ та систематично лікувалася антигіпертензивними препаратами. Протягом останніх трьох років приймала також таблетовані цукрознижувальні препарати після встановлення діагнозу ЦД 2 типу. Цю пацієнтку цілком можливо охарактеризувати як людину з високою прихильністю до лікування і високим ступенем свідомості та дисциплінованості як у виконанні порад лікаря, так і в самостійному контролі свого стану (за професією – викладач вищого навчального закладу). Тому поява стійких кардіалгій на тлі утримання цільового рівня артеріального тиску (АТ) та глюкози крові була неприємним і досить несподіваним явищем як для неї, так і для лікаря. На момент звернення хвора приймала небіволол 5 мг, валсартан 160 мг, аторвастатин 20 мг, аспірин 100 мг, метформін 2000 мг/добу. Багаторічний пошук засобу від мігрені завершився на цьому етапі тривалим (упродовж декількох років), майже постійним прийомом пароксетину в дозі 10-20 мг/добу, що значно зменшувало кількість та інтенсивність цефалгій, хоча подібна дія препарату не описана в інструкції для застосування. Класичні препарати від мігрені пацієнтці не призначалися з огляду на наявність АГ та вік. Спазмолітики і нестероїдні протизапальні препарати мали незначний ефект.

Пацієнтка була госпіталізована в плановому порядку і дообстежена.

На рисунку 1 представлено ЕКГ хворої на момент звернення у відділення поза нападом кардіалгії через 5 хв відпочинку при рівні АТ 120/80 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 75 уд/хв, ознаки лівої переваги, дифузне зменшення амплітуди зубця Т у відведеннях II, III, V3-6 гранична депресія сегмента ST (1 мм).

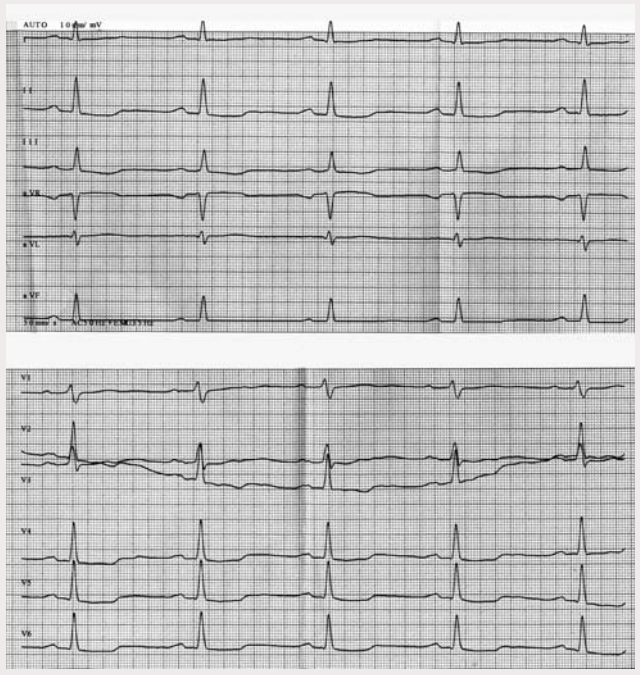


Рис. 1. Дифузне зменшення амплітуди зубця Т та депресія сегмента ST на ЕКГ

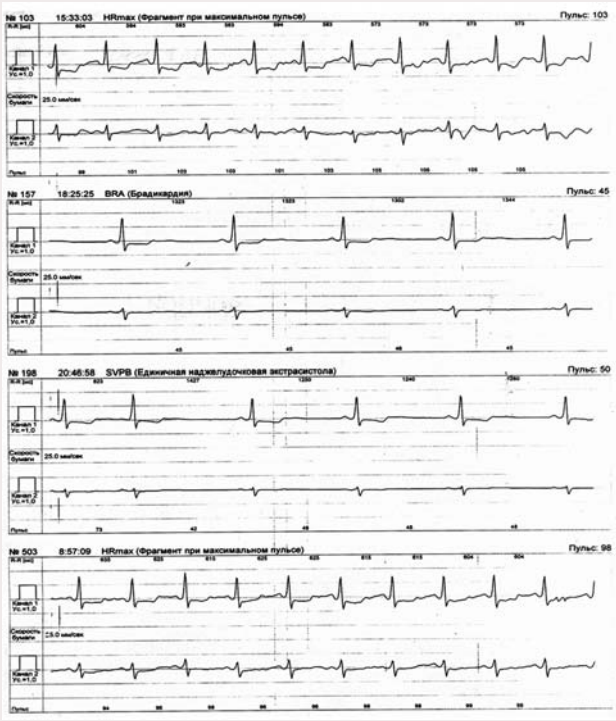


Рис. 2. Фрагмент ХМЕКГ з епізодами ішемії

Проведене ХМЕКГ (рис. 2.) підтвердило наявність патологічної депресії сегмента ST, особливо при помірній тахікардії (ЧСС 80-90 уд/хв), хоча і в нічний період при ЧСС 48-52 уд/хв зміни сегмента ST були подібними. Незважаючи на те що пацієнтка вела детальний щоденник свого самопочуття, очевидної залежності розвитку больового синдрому від наявності і ступеня депресії не спостерігалося.

Під час ЕхоКГ виявлено досить суттєву концентричну гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ): хоча систолічні розміри задньої стінки та перегородки становили по 11 мм, індекс маси міокарда ЛШ сягнув 115 г/м^2 (маса міокарда 205 г), відносна товщина стінок – 0,45. Скоротлива здатність міокарда у спокої була повністю збережена в усіх сегментах. Фракція викиду – 71%. Якісна візуалізація давала змогу оцінити всі ехокардіографічні особливості, зважаючи на тендітність статури пацієнтки (зріст – 168 см, маса тіла – 60 кг), відсутність бронхіту й куріння в анамнезі. На рисунку 3 представлено ехокардіограму, що демонструє добру скоротливість серединних сегментів задньої стінки та міжшлуночкової перегородки. Ймовірно, в першу чергу ГЛШ зумовила появу діастолічної дисфункції ЛШ I типу, що відображено на рисунку 4.

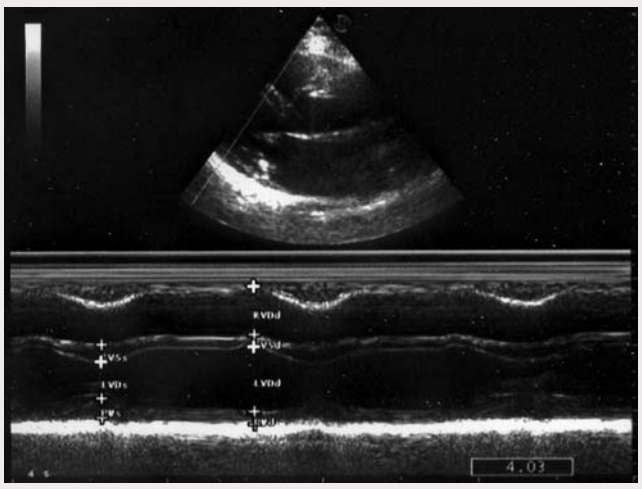


Рис. 3. ЕхоКГ-зображення кінетики серединних сегментів стінок ЛШ у позиції по довгій осі з парастернального доступу в В- та М-режимах

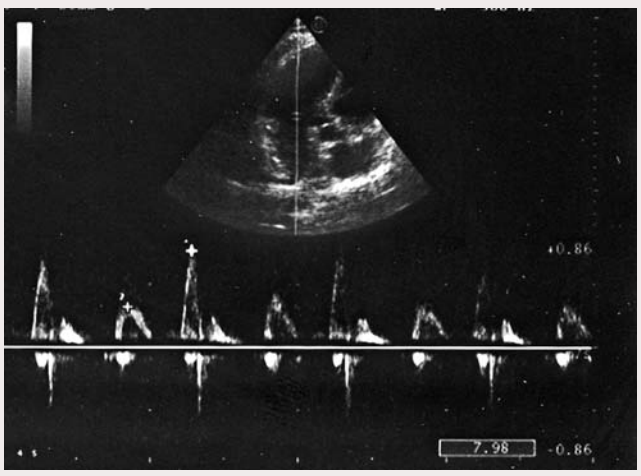


Рис. 4. Трансмітральний кровообіг з ознаками діастолічної дисфункції 1 типу

Пацієнтці також було проведено допплерографію екстракраніальних судин (рис. 5), що підтвердило наявність певного атеросклеротичного процесу в сонних артеріях з ознаками гемодинамічно незначущого стенозу.

Рис. 5. Бляшка у просвіті загальної сонної артерії зліва зі стенозом до 20%

На тлі прийому аторвастатину 20 мг ліпідограма мала такий вигляд: загальний холестерин – 4,1 ммоль/л, тригліцериди – 1,5 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності – 2 ммоль/л. Глюкоза натще – 6,0 ммоль/л. Результати решти аналізів були у межах норми.

Призначення пролонгованих нітратів призвело до появи нестерпного головного болю. Подібний ефект мала попередня спроба усунення нападу кардіалгій за допомогою нітрогліцерину короткої дії. У стаціонарі пацієнтці призначили амлодипін 5 мг для прийому ввечері та зменшили дозу валсартану для застосування вранці до 80 мг. Також протягом 10 днів хвора отримувала внутрішньовенно метаболічну терапію. Без особливого результату пацієнтку виписано зі стаціонару з рекомендацією проведення КАГ.

Таким чином, на момент виписки зі стаціонару хвора мала некласичний больовий синдром у ділянці серця, очевидну задокументовану депресію сегмента ST (ЕКГ, ХМЕКГ), АГ II ст. і ЦД 2 типу, встановлений діагноз гемодинамічно незначущого стенозуючого атеросклерозу сонних артерій, коригований ліпідний профіль, досвід застосування адекватно підібраної комбінованої антигіпертензивної та цукрознижувальної терапії, непереносимість нітратів, відсутність клінічного полегшення щодо кардіалгій і невизначений прогноз. Від проведення КАГ пацієнтка тимчасово утрималася.

Через півроку хвору було госпіталізовано до Вінницького регіонального лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології з діагнозом «гострий коронарний синдром», де було виконано КАГ, результати якої відображено на рисунку 6.

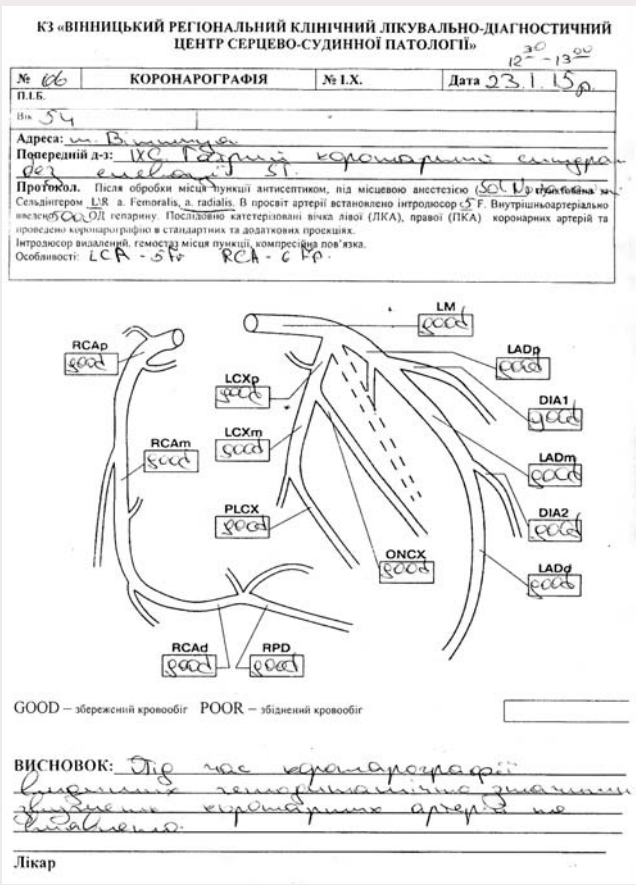


Рис. 6. Відсутність ураження коронарних артерій на схемі КАГ

Через 3 дні після проведення КАГ пацієнтку було виписано з рекомендацією продовжувати попередню терапію із заміною валсартану на периндоприл. З моменту появи кардіалгій минуло близько півроку. Особливої динаміки болю не спостерігалося, проте якість життя за останні півроку значно погіршилася.

Під час наступної госпіталізації через декілька місяців хворій на основі даних клініко-інструментального дослідження встановили діагноз МСС. Крім того, у пацієнтки з'явилися скарги на перебої в роботі серця. Результатом проведення ХМЕКГ стала реєстрація 28-секундного епізоду фібриляції передсердь – ФП (рис. 7). На той час хвора приймала небіволол 5 мг, периндоприл 4 мг, амлодипін 5 мг, аспірин 100 мг, аторвастатин 20 мг, триметазидин 2 таблетки, метформін 2000 мг/добу. Пацієнтці було призначено ранолазин 500 мг двічі на добу, який щойно з'явився на фармацевтичному ринку України.

За 3 міс щоденного прийому ранолазину було зареєстровано три короткотривалі (хв) епізоди серцевого болю, перебої спостерігалися лише в перші 2 тижні застосування препарату. Двічі проведене ХМЕКГ через 3 міс епізодів аритмій не виявило, хоча епізоди депресії сегмента ST все-таки визначалися. Пацієнтка також повідомила про зменшення кількості нападів та інтенсивності мігренеподібного болю, що вона пов'язала виключно із прийомом ранолазину. Підставою для такої впевненості стала спроба зменшення дози ранолазину до 500 мг, що призвело до посилення насамперед головного болю, тому хвора повернулася до прийому дози 1000 мг/добу. Через 2 міс застосування ранолазину пацієнтка спочатку зменшила дозу, а потім і зовсім відмінила пароксетин. На сьогодні хвора продовжує приймати ранолазин у дозі 1000 мг/добу на тлі прогнозмодифікуючої терапії (периндоприл, небіволол, аспірин, аторвастатин, метформін), що забезпечує практично повний контроль кардіалгії.

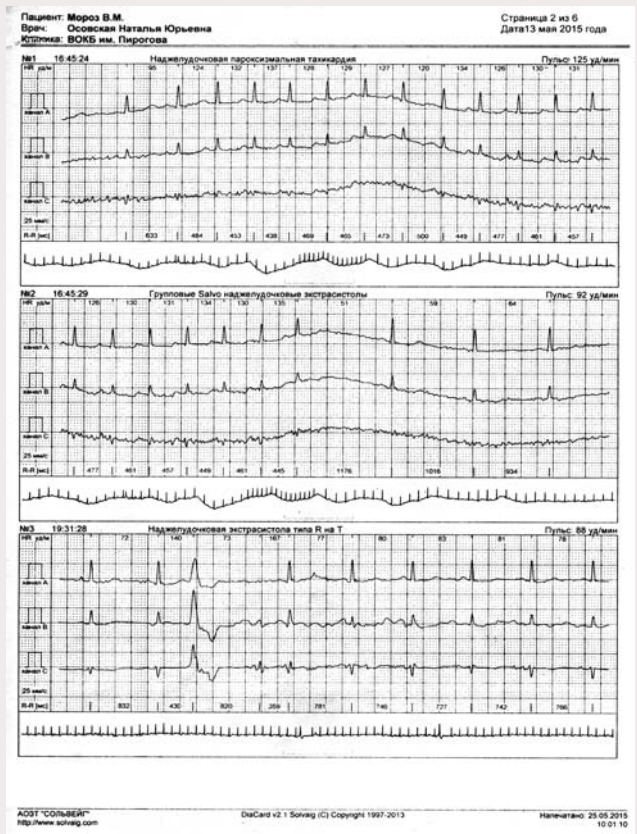


Рис. 7. Епізоди ФП, зареєстровані при ХМЕКГ

Обговорення

Відсутність чіткої стратегії лікування МСС за наявності, на перший погляд, непоганого прогнозу для життя на тлі його незадовільної якості зумовлює певні проблеми під час підбору терапії при цьому захворюванні. Проте не слід плутати лікування ІХС як такої та підбір антиангінальної терапії. До стратегії лікування входять насамперед прогнозмодифікуючі препарати, які прописані в рекомендаціях щодо терапії стабільної ІХС, до особливих форм якої віднесено також МСС. Рекомендації 2013 року щодо лікування саме МСС мають переважно характер порад та спонукають до активного поступового підбору антиішемічних препаратів [3].

Передусім ідеться про оптимальний контроль усіх факторів коронарного ризику (модифікація способу життя, адекватне фізичне навантаження, контроль рівня глюкози крові, АГ, дисліпідемії тощо). Усім пацієнтам з МСС слід призначати препарати для вторинної профілактики, включаючи аспірин і статини. З огляду на вплив статинів на ендотеліальну дисфункцію переоцінити необхідність прийому статинів важко. Ці підходи не є дискусійними, зазначені рекомендації більше стосуються лікування ІХС як такої.

Наступним кроком є антиішемічна терапія МСС. Короткодіючі нітрати можливо використовувати для усунення нападів стенокардії, однак часто вони є лише частково ефективними. Призначення β-адреноблокаторів вважають раціональним підходом, і хоча їх ефективність доведено лише при підвищеній адренергічній активності (тахікардії спокою або при фізичних навантаженнях низького рівня), вони рекомендовані в якості препаратів першої лінії лікування МСС. Антагоністи кальцію та пролонговані нітрати визнані більш корисними в поєднанні з β-адреноблокаторами у разі недостатнього контролю симптомів на тлі прийому останніх. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – ІАПФ (і, можливо,

Продовження на стор. 26.

Н.Ю. Осовська, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Клінічний випадок використання ранолазину у пацієнтки з мікросудинною стенокардією та фібриляцією передсердь

Продовження. Початок на стор. 24.

сартани) завдяки протидії вазоконстрикторному ефекту ангіотензину II, ймовірно, покращують мікросудинну функцію і «можуть бути використаними», особливо у пацієнтів з АГ або ЦД. Нові антиішемічні препарати, такі як ранолазин, івабрадин та нікорандил, також продемонстрували сприятливу дію у частини пацієнтів з МСС. Висновком рекомендацій є те, що у пацієнтів з МСС сприйнятливість симптомів до медикаментозного лікування вкрай широко варіює і для досягнення задовільного контролю симптомів необхідним є пробне призначення різних комбінацій лікарських засобів.

Чому в якості основного антиангінального препарату нами було обрано ранолазин? Так само, як і діагноз було встановлено методом виключення, так і антиангінальну терапію було підібрано методом виключення малоефективних у цьому випадку лікарських засобів. Будь-які форми нітратів викликали появу сильного головного болю у жінки, яка веде активний спосіб життя. Не на користь застосування нітратів свідчила і наявність у пацієнтки мігрені з молодості. Крім того, використання короткодіючих нітратів не сприяло досягненню значущих клінічних ефектів. β-Адреноблокатор небіволол, обраний у тому числі завдяки його метаболічній нейтральності, у дозі 5 мг не забезпечував повного контролю ані кардіалгії, ані виникнення епізодів ФП. При цьому він був виправданим компонентом комплексної терапії АГ, ІХС, аритмії та МСС. Усі прогнозмодифікуючі препарати були підібрані вдало, що підтверджувалося результатами клініко-інструментальних досліджень (рівень ліпідів, глюкози, АТ, ЧСС у спокої). ІАПФ (периндоприл, а раніше – і валсартан) та антагоніст кальцію (амлодипін) також були представлені в комплексній терапії пацієнтки, втім, контролю кардіалгії на тлі такого лікування не було досягнуто.

Ранолазин є новим антиішемічним лікарським засобом, який схвалений як препарат другої лінії для медикаментозного лікування симптомних стабільних форм ІХС незалежно від попереднього або планового направлення на перкутанне коронарне втручання, ЧСС, рівня АТ й переносимості фізичних навантажень [3]. Слід зазначити, що застосування ранолазину не впливає на жорсткі кінцеві точки при ІХС, але жоден з антиангінальних препаратів першої лінії не має переконливих доказів щодо дії на ці точки. Таким чином, основною метою терапії в такому випадку слід вважати зниження ступеня вираження симптомів стенокардії.

Саме ранолазин має значну кількість експериментально і клінічно доведених та виправданих в описаному клінічному випадку ефектів, що заслуговує на особливу увагу.

По-перше, ранолазин (діюча речовина оригінального препарату Ранекса®) шляхом селективного пригнічення пізнього Na-току запобігає перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, тим самим блокуючи накопичення іонів кальцію в клітині [4, 5]. Це є одним з основних механізмів його антиішемічної дії.

По-друге, ранолазин знижує ступінь тяжкості ішемічної та постішемічної діастолічної дисфункції ЛШ шляхом зменшення перевантаження внутрішньоклітинним кальцієм, що є вторинним ефектом пригнічення пізнього Na-току [6]. Покращення діастолічної функції ЛШ на тлі застосування ранолазину відбувається без погіршення його систолічної функції, оскільки препарат не зменшує піковий вхідний натрієвий потік або піковий вхідний кальцієвий потік. На відміну від цього, блокатори кальцієвих каналів та блокатори β-адренергічних рецепторів можуть погіршувати систолічну функцію серця: перші прямо впливають на зниження скоротливої функції серця, тоді як другі послаблюють кардіостимулюючий ефект симпатичної нервової системи.

Слід зазначити, що покращення механічної та електричної функцій міокарда шляхом поліпшення діастолічного розслаблення і збільшення коронарного кровотоку не супроводжується змінами ЧСС та АТ, що робить ранолазин особливо привабливим для застосування у пацієнтів зі схильністю до брадикардії та гіпотонії [7].

По-третє, ранолазин покращує глюкометаболічний гомеостаз. Це підтвердили результати субаналізів декількох досліджень, у яких продемонстровано статистично достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну і частоти повторних епізодів ішемії у пацієнтів із ЦД, а також зменшення частоти прогресування порушень вуглеводного обміну до діабету [8, 9]. Механізм цієї дії на сьогодні перебуває на стадії вивчення.

По-четверте, нещодавно опубліковані дані дають можливість припустити, що ранолазин чинить певну протизапальну й антиоксидантну дію. Цей факт надає ще одне пояснення покращенню ендотеліальної функції у хворих із ЦД 2 типу та стабільними формами ІХС [10].

Окремо слід розглянути дуже серйозне ускладнення прогнозу нашої пацієнтки – ФП. Фібриляція передсердь має чіткий патогенетичний зв'язок з ІХС, у тому числі з первинною МСС. Приєднання ФП одразу значно погіршує прогноз у хворих із «прогностично безпечною» мікроваскулярною стенокардією, насамперед через високу ймовірність розвитку тромбоемболій. Обґрунтуванням для використання ранолазину при ФП може бути той факт, що, крім блокування пізніх Na-каналів, ранолазин також є «передсердно-селективним» блокатором швидких Na-каналів. Пригнічуючи аритмогенез передсердь, ранолазин не впливає на аритмогенез шлуночків, не стимулює проаритмогенні ефекти [11-13]. Найсучасніші дані свідчать, що застосування ранолазину може навіть сприяти зниженню частоти розвитку шлуночкових аритмій, що виникають на тлі ФП [12]. Тобто на сьогодні ранолазин можна назвати препаратом другого ряду або препаратом комплексної терапії ФП. Ранолазин також запропонований як препарат для самостійного усунення нападу ФП за принципом «таблетка в кишені» [14]. У нашому клінічному випадку ранолазин виявився ефективним антиаритмічним препаратом, що попереджував виникнення епізодів ФП.

Ще один цікавий факт. Незважаючи на те що припускали більшу ефективність ранолазину у жінок, дані останніх досліджень свідчать, що на тлі застосування цього препарату не виявлено відмінностей у зменшенні стенокардитичного болю і змінах на ЕКГ між чоловіками й жінками під час проведення тесту з фізичним навантаженням [15].

Зниження якості життя у нашої пацієнтки було зумовлено не тільки стенокардією, а й мігренями, що також обмежило можливість використання нітратів (оскільки спазмолітичний ефект посилює цефалгії при мігрені). На момент призначення ранолазину у хворої вже відбулася вікова трансформація класичних нападів мігрені у тривалі, стійкі, проте не такі виражені цефалгії. На сьогодні одним з основних механізмів мігрені вважають ендотеліальну дисфункцію судин головного мозку [16]. Можливо, саме через вплив на ендотелій ранолазин забезпечив настільки виражений ефект у цієї пацієнтки, що вона змогла відмовитися від застосування препарату для контролю мігрені. Задіяність ранолазину у механізмах головного болю непрямо підтвердилася відновленням нападів мігренеподібного головного болю при самостійному зменшенні дози ранолазину вдвічі (500 мг в 1 прийом), що змусило хвору повернутися до дворазового прийому.

Таким чином, незважаючи на сприятливий прогноз, у деяких пацієнтів з мікроваскулярною стенокардією спостерігаються стійкі прояви і навіть погіршення перебігу захворювання з часом, виникнення більш частих сильних тривалих нападів стенокардії, стійких до медикаментозного лікування. Зазначені симптоми не тільки обмежують повсякденну активність, а й можуть призводити до госпіталізації. Тому МСС є одним із соціально та економічно значущих захворювань. Лікування МСС є більш складним, ніж терапія стабільної стенокардії, через високу варіабельність симптомів та низьку відповідь на медикаментозні комбінації. Ранолазин є одним із сучасних препаратів другої лінії або комбінованої антиангінальної терапії всіх стабільних форм стенокардії, у тому числі МСС. Він достовірно знижує ймовірність прояву ішемії і ступінь вираження пов'язаних із нею симптомів стенокардії завдяки запобіганню розвитку дисбалансу натрію і кальцію всередині клітини, поліпшенню діастолічної функції та зменшенню аритмогенної активності міокарда.

Література

1. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., Kottke T.E. et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000 // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 2388-2398.
2. Bugiardini R. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms / R. Bugiardini, O. Manfrini, C. Pizzi et al. // Circulation. – 2004. – Vol. – № 109. – P. 2518-2523.
3. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct; 34 (38): 2949-3003.
4. Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management. Int J Cardiol. 2015 Feb 15; 181: 376-81.
5. Belardinelli L., Shyrock J.C., Fraser H. et al. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle effect of the late sodium current inhibitor ranolazine. Heart 2006; 92: iv6-14.
6. Lovelock J.D., Monasky M.M., Jeong E.M. et al. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity. Circ Res 2012; 110: 841-50 PMID: 22343711.
7. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004 Apr 21; 43 (8): 1375-82.
8. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI randomised controlled trial. Circulation 2009; 119: 2032-9.
9. Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Chaitman Br. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial JAMA. 2004 Jan 21; 291(3): 309-16.
10. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A. et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol. 2013 May 21; 61 (20): 2038-45.
11. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C. et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties Circulation 2004; 110: 904-10.
12. Straube F. Rhythm control strategies and the role of antiarrhythmic drugs in the management of atrial fibrillation: focus on clinical outcomes. J Gen Intl Med 2011; 5: 531-7.
13. Татарский Б.А. Антиаритмический потенциал ранолазина: от теории к практике. Consilium Medicum. 2014; 10: 32-39.
14. Murdock D.K., Kersten M., Kaliebe J. et al.The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible «Pill in the pocket» approach to atrial fibrillation. Indian Pacing Electrophysiol J 2009; 9: 260-7.
15. Thadani U. Acritical appraisal. Should ranolazine be used for all patients with ischemic heart disease or only for symptomatic patients with stable angina or for those with refractory angina pectoris? Expert Opin Pharmacol 2012; 13(17): 2555-63.
16. С. Сакко П., Рипа Д., Грасси Ф., Пистоя Р., Орнелло А. и др. Периферическая сосудистая дисфункция при мигрени: обзор литературы // Здоровье Украины. – 2014. – С. 34-37.

Схвалення застосування чергового нового перорального антикоагулянта

Європейська комісія схвалила застосування едоксабану в пацієнтів високого ризику з фібриляцією передсердь (ФП), а також для лікування і попередження тромбозів глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневих артерій (ТЕЛА). Позитивне рішення щодо едоксабану було передбачуваним, оскільки до цього використання препарату отримало позитивні рекомендації з боку Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) у квітні поточного року. Показаннями до застосування препарату є профілактика інсульту і системної емболії в дорослих пацієнтів з неклапанною ФП і факторами (≥1) ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік від 75 років, цукровий діабет чи інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Інші показання – лікування та профілактика ТГВ і ТЕЛА в дорослих.

Препарат був схвалений для застосування за такими ж показаннями Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). Рішення щодо цього засноване на результатах досліджень ENGAGE-TIMI 48, у якому брали участь пацієнти з неклапанною ФП, і Hokusai-VTE, у якому препарат застосовувався з метою профілактики рецидивів ТГВ/ТЕЛА.

Фібриляція передсердь і церебральний кровотік

Результати нового дослідження прояснили незалежний від множинних мікроінфарктів мозку механізм, який може спричиняти взаємозв'язок між наявною ФП і зниженням мозкових функцій. Аналіз даних перших 26 учасників дослідження, що наразі триває, у яких при включенні мала місце ФП, показав, що відновлення синусового ритму шляхом кардіоверсії приводить до достовірного покращення мозкового кровообігу і перфузії мозку в порівнянні з аналогічними показниками на тлі ФП. До того ж перфузія мозку після кардіоверсії зростала як у сірій речовині, так і в мозку в цілому.

Ці результати були представлені на конференції Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA).

У попередніх дослідженнях було показано, що зниження мозкового кровотоку може робити свій внесок у розвиток нейродегенеративних захворювань. У 2013 р. у великому ретроспективному дослідженні було виявлено зв'язок між наявністю ФП і як зменшенням об'єму мозку, так і зниженням когнітивних функцій. Цей зв'язок залишався достовірним навіть після коригування результатів на наявність інфарктів мозку. У новому дослідженні автори намагались оцінити, чи впливає проведення кардіоверсії на покращення перфузії головного мозку та/або мозковий кровотік.

Дослідники використовували МРТ з контрастуванням з метою визначення глобального мозкового кровотоку і спіновий метод маркування артеріальної крові (ASL) для оцінки перфузії мозку. Обидва дослідження проводилися до вибіркової кардіоверсії з метою відновлення синусового ритму і через 10 тиж після процедури. Перед другим МРТ-дослідженням пацієнтам виконували ЕКГ, щоб перевірити наявність синусового ритму або ФП.

Аналіз даних 26 пацієнтів (77% чоловіків, середній вік – 62 роки) показав, що на момент проведення другого МРТ-дослідження глобальний мозковий кровотік достовірно збільшився з 557,4 до 627 мл/хв (p=0,01) у групі пацієнтів із синусовим ритмом (n=17). Загальна перфузія головного мозку зросла з 35,6 до 40,8 мл/100 г/хв (p<0,01), а перфузія сірої речовини – з 39,3 до 45,7 мл/100 г/хв (p<0,001).

Незважаючи на те що в групі персистування ФП загальний мозковий кровотік і перфузія головного мозку при проведенні другого МРТ-дослідження дещо знизилися, виявлені зміни не розглядалися як достовірні. У коментарях зазначається, що, очевидно, наступною метою досліджень буде встановити зв'язок зі зниженням когнітивної функції.

Оксигенотерапія у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Відомо, що допоміжна оксигенотерапія в деяких випадках не приносить користі і навіть може зашкодити пацієнтам з хронічним обструктивним захворюванням легень чи задишкою. Однак цей підхід усе ще широко застосовується у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST через ішемічну природу цієї патології. На сьогодні в низці невеликих досліджень показано, що оксигенотерапія може не мати жодної користі у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST.

Дослідники з Австралії провели рандомізоване дослідження задля оцінки впливу оксигенотерапії на догоспітальному і госпітальному етапах у цієї категорії хворих. Пацієнтам основної групи призначався кисень (8 л/хв) на етапі швидкої допомоги і далі, в катетеризаційній лабораторії і відповідному відділенні. Учасникам контрольної групи кисень призначався лише за умови зниження рівня сатурації <94%. З 638 рандомізованих на етапі швидкої допомоги пацієнтів у 441 діагноз ГІМ з елевацією ST було підтверджено при проведенні коронарографії, їх дані були включені до аналізу. Первинною кінцевою точкою було ураження міокарда (визначене за рівнями тропоніну і креатинкінази).

Середні пікові рівні тропоніну між групами достовірно не відрізнялись, однак в учасників групи оксигенотерапії було виявлено достовірно вищі середні пікові рівні креатинкінази (1948 од/л у порівнянні з 1543 од/л), вищі рівні рецидиву інфаркту міокарда (ІМ) протягом госпіталізації (5,5 vs 0,9%) і більше зростання розміру інфаркту при проведенні МР-дослідження серця через 6 міс (20,3 у порівнянні з 13,1 г).

У коментарях зазначається, що, виходячи з результатів аналізу, пацієнтам з ГІМ з елевацією сегмента ST, у яких підтримується нормальна сатурація, проведення оксигенотерапії не показане. Загалом практика рутинного застосування оксигенотерапії у цієї категорії хворих, на думку дослідників, має бути змінена.

Ефективність антидоту до дабігатрану в реальній клінічній практиці

За результатами нового дослідження, застосування ідаруцизумабу в пацієнтів, яким необхідно терміново провести хірургічне втручання, чи в осіб з кровотечею, що становить загрозу для життя, безпечно й ефективно блокує антикоагулянтний ефект дабігатрану – перорального прямого інгібітора тромбіну.

Зазначені дані є проміжними результатами RE-VERSE AD – міжнародного відкритого дослідження, що наразі триває. Запланована кількість учасників – 250-300 пацієнтів. Проміжний аналіз даних 90 учасників було представлено на конгресі Міжнародного товариства тромбозів і гемостазу.

У коментарях до дослідження зазначається, що існує нагальна потреба в антидотах до нових пероральних антикоагулянтів, оскільки деякі лікарі і пацієнти відмовляються від застосування цих антитромботичних засобів через відсутність засобів блокування антикоагуляції. На сьогодні існують різноманітні агенти та стратегії, що не є специфічними для дабігатрану чи інгібіторів фактора Ха, наприклад концентрат протромбінового комплексу, активований концентрат протромбінового комплексу чи рекомбінантний фактор згортання VIIa. І хоча ці стратегії показали переваги у дослідженнях in vitro і на моделях тварин, потрібно довести їх ефективність у покращенні гемостазу в пацієнтів з кровотечами внаслідок застосування прямих пероральних антикоагулянтів.

У дослідження RE-VERSE AD включали пацієнтів з кровотечами, що становлять загрозу для життя (група А, n=51), й осіб, яким необхідне негайне оперативне втручання чи проведення процедури (група Б, n=39). Майже в 90% пацієнтів мала місце ФП, і вони приймали дабігатран для профілактики інсульту/системної емболії.

У пацієнтів групи А середня максимальна частка відновлення коагуляції, виміряна через 4 год, становила 100%. В учасників групи Б відповідний показник також дорівнював 100%. У групі Б 36 пацієнтам провели хірургічне втручання, одному хворому операція не виконувалася, ще у двох відзначено повне відновлення коагуляції, однак їхній клінічний стан був занадто нестабільний для хірургічного лікування. З 36 пацієнтів, яким провели втручання, у 33 осіб, за словами оперуючих хірургів, спостерігався нормальний інтраопераційний гемостаз, у двох – легкі порушення, в одного – помірні порушення гемостазу.

Псоріаз і ризик небажаних серцево-судинних подій

У 2006 р. дослідники дійшли висновку, що псоріаз є фактором ризику ІМ й інших атеросклеротичних захворювань. У подальшому проводилися дослідження, щоб визначити, чи є псоріаз незалежним фактором ризику або ж він асоційований з наявністю таких супутніх станів, як ожиріння, гіперліпідемія, куріння, цукровий діабет і артеріальна гіпертензія.

Автори використали дані 48 523 пацієнтів з псоріазом і 208 157 осіб контрольної групи, за якими спостерігали до виникнення першої серцево-судинної події (ІМ, інсульт, нестабільна стенокардія чи гострий коронарний синдром), переїзду, смерті чи закінчення дослідження (період спостереження в середньому дорівнював 5,2 року).

За період дослідження в 1257 (2,59%) пацієнтів, які страждали на псоріаз, і в 4784 (2,30%) осіб групи контролю було зареєстровано основні серцево-судинні події. Мультиваріаційний аналіз показав, що фактори, достовірно асоційовані з виникненням зазначених подій і розподілені від максимального до мінімального відносного ризику (2,74-1,07), включали транзиторну ішемічну атаку (ТІА), куріння, чоловічу стать, наявність хронічної серцевої недостатності, ФП, артеріальної гіпертензії, інфекційних артритів, клапанного захворювання серця, цукрового діабету, хронічного захворювання нирок, депресії, а також вік. Відносний ризик щодо псоріазу склав 1,10 (1,04-1,17), для важкої форми – 1,40 (1,07-1,84); після корекції на всі супутні фактори ці показники знизилися до 1,02 (0,95-1,08) і 1,28 (0,96-1,69) відповідно. Автори дійшли висновку, що наявність псоріазу не асоційована з підвищенням ризику основних небажаних серцево-судинних подій протягом відносно невеликого часового проміжку (3-5 років).

Обмеженнями дослідження були відсутність підтвердження діагнозу лікарем-дерматологом, можливість проведення втручань при важкому перебігу псоріазу, які могли впливати на серцево-судинний ризик (наприклад, застосування метотрексату чи антагоніста фактора некрозу пухлини), а також відносно короткий період спостереження.

Статини і погіршення пам'яті

За результатами нового дослідження, в якому було проаналізовано дані близько 1 млн осіб, питання впливу терапії статинами на пам'ять залишається відкритим. Показано, що застосування статинів та інших гіполіпідемічних засобів асоційоване з втратою пам'яті впродовж 30 діб прийому препаратів. Разом із тим, на думку авторів, отримані дані можуть лише вказувати на те, що пацієнти, які приймали гіполіпідемічні препарати, частіше консультувались у лікаря і в того було більше можливостей встановити факт погіршення пам'яті.

У ретроспективному когортному дослідженні було використано дані бази THIN, що формувалася лікарями загальної практики у Великій Британії, з 1987 по 2013 рік. Автори порівняли дані 482 543 осіб, які вперше почали застосовувати статини, і пацієнтів з двох контрольних груп: учасники першої (n=482 543) ніколи не приймали гіполіпідемічні препарати, другої (n=26 484) – отримували такі медикаменти, але не статини.

За статтю, віком і періодом включення учасників групи не відрізнялися. В окремому аналізі автори проаналізували терапію статинами в 68 028 пацієнтів з втратою пам'яті залежно від періоду прийому препаратів до розвитку проблем з пам'яттю: упродовж 30 днів, від 31 до 60 днів, від 150 до 180 днів і від 270 до 300 днів до епізоду втрати пам'яті. З дослідження виключали пацієнтів з анамнезом когнітивних порушень, таких як деменція і хвороба Альцгеймера, а також осіб з іншими проблемами головного мозку, включно з пухлинами головного мозку, інфекційними захворюваннями і синдромом Дауна.

Дослідники виявили сильний зв'язок між першим застосуванням статинів і втратою пам'яті впродовж 30 днів при порівнянні осіб, які вживають і не вживають статини (скориговане ВШ 4,40; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,01-6,41). Також було встановлено взаємозв'язок між застосуванням інших (не статинів) гіполіпідемічних засобів і втратою пам'яті в перші 30 днів прийому при порівнянні з особами, які не отримують жодних гіполіпідемічних препаратів (скориговане ВШ 3,60; 95% ДІ 1,34-9,70).

Відношення шансів у кожному випадку коригувалося на супутні фактори, що включали наявність цукрового діабету, гіперхолестеринемії, серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, інсульту, застосування антигіпертензивних препаратів, зловживання алкоголем, синдром Кушинга, дефіцит вітаміну B_{12} та інші індикатори здоров'я.

Результати попередніх досліджень щодо впливу статинів на втрату пам'яті були суперечливими: у деяких роботах показано зв'язок між тривалим прийомом статинів і покращенням пам'яті, натомість в інших випробуваннях жодного зв'язку не виявлено. Автори цього дослідження також не змогли сформулювати висновки, які поклали б край цій невизначеності.

За словами дослідників, отримані результати свідчать, що або всі гіполіпідемічні засоби призводять до погіршення пам'яті, або, що більш вірогідно, цей взаємозв'язок є наслідком підвищення частоти виявлення цієї патології.

За матеріалами сайта www.webcardio.org

WebCardio.org
Електронний науково-практичний журнал про кардіологію

E. Asensio-Lafuente

Анализ клинической симптоматики у пациента с сердцебиениями/тахикардией

Введение

Сердцебиения относятся к числу распространенных жалоб, которые у каждого пациента требуют самого серьезного анализа. Обычно под сердцебиениями понимают ощущение более частых и сильных, чем обычно, либо нерегулярных сокращений сердца. Как правило, этому сопутствует тревога, и пациенты начинают подозревать у себя развитие опасного заболевания. Между тем сердцебиения вызывают множество причин. Поэтому прежде чем прийти к какому-либо диагностическому выводу, данную жалобу необходимо тщательно и всесторонне изучить. С другой стороны, совершенно различные аритмии имеют одинаковую клиническую симптоматику, вследствие чего основным методом их распознавания служит электрокардиография (D. Zipes et al., 2004). У многих больных отмечается экстрасистолия (ЭС), тогда как у других – неустойчивая либо стойкая тахикардия. В последнем случае возникает потребность в своевременной коррекции, благодаря которой удается избежать тяжелых осложнений.

Скрупулезный расспрос пациента, проведение физикального обследования и электрокардиограммы (ЭКГ) позволяют выбрать оптимальную диагностическую тактику и решить вопрос о целесообразности использования раннего хирургического вмешательства. Настоящая статья посвящена в основном клиническим аспектам тахикардий, однако это не значит, что в ней не будут рассмотрены элементы ЭКГ-анализа.

I. Расспрос

Как и при любом другом заболевании, в распознавании нарушений сердечного ритма большую помощь оказывает тщательный расспрос. При проведении анализа жалоб следует учитывать индивидуальные особенности больного, поскольку их описанию свойственно исключительное разнообразие (P. Iturralde, 2009). Характеристики общеклинического статуса пациента могут помочь выяснить причину сердцебиения (C. Blomstrom et al., 2003). Учет возраста и пола пациента, а также длительность сердцебиений могут стать диагностическими ключами, которые позволят распознать сердечную аритмию, обусловившую данную симптоматику.

• Мужчины со стойкими эпизодами тахикардии, манифестировавшей еще в детстве, скорее всего страдают врожденной патологией, в частности имеют добавочные проводящие пути (явные или скрытые).

• У молодых женщин с пароксизмальной тахикардией, начавшейся в позднем подростковом периоде либо в самом начале взрослой жизни, вероятно, сформировался механизм атриовентрикулярного (АВ) re-entry.

• У лиц более старшего возраста необходимо исключать органическое заболевание сердца и желудочковую тахикардию (ЖТ), хотя наиболее распространенной аритмией в этой группе является фибрилляция предсердий (ФП).

Важность установления факта сердечной патологии в анамнезе объясняется тем, что органическое заболевание сердца существенно увеличивает риск внезапной смерти.

• Больной старше 60 лет с инфарктом миокарда и сердцебиениями в анамнезе должен быть как можно скорее обследован для того, чтобы исключить наличие желудочковых аритмий.

• У более молодых пациентов с врожденным пороком сердца в анамнезе также следует исключать желудочковые аритмии. В то же время такие больные могут иметь дополнительные проводящие пути, нередко сопутствующие, например, аномалии Эбштейна.

Внезапная сердечная смерть или синкопе в семейном анамнезе должны натолкнуть на мысль о возможности наличия у родственников пациента синдромов удлиненного или укороченного интервала QT, синдрома Бругада, а также других каналопатий и врожденных кардиомиопатий. Однако и сам по себе эпизод сердцебиений требует тщательного анализа. Чтобы лучше разобраться в характере сердечной аритмии, механизмах ее возникновения и возможной этиологии, необходимо ответить на следующие 10 вопросов:

1. Когда впервые появились сердцебиения и как часто они возникают?
2. Как начинается и заканчивается эпизод сердцебиений?
3. Как долго длится эпизод сердцебиений?
4. Существуют ли какие-либо закономерности в появлении эпизода сердцебиений, имеются ли триггеры аритмии?
5. Какова выраженность сердцебиений и сопровождаются ли они тахикардией?
6. Ритмичны или аритмичны сердцебиения?
7. На какую зону пациент проецирует сердцебиения?
8. Сопутствуют ли сердцебиениям головокружение или потеря сознания?
9. Сопровождаются ли сердцебиения другими жалобами, в частности болью в грудной клетке или одышкой?
10. Возникает ли при сердцебиении гемодинамическая нестабильность?

1. Когда впервые появились сердцебиения и как часто они возникают?

Необходимо выяснить, не берут ли эпизоды сердцебиений начало в детстве, не регистрируются ли желудочковые ЭС, не имеются ли признаки сопутствующих заболеваний.

• *Эпизоды сердцебиений, которые берут начало в детстве.* Аритмия, начавшаяся еще в детстве и сохранившаяся во взрослом возрасте, вероятно, хорошо переносится и по своей природе является «доброкачественной». Однако, если эпизоды сердцебиения возникают достаточно часто, нужно исключать возможность развития тахикардиомиопатии (G. Fenelon et al., 1996). В большинстве случаев аритмии, развившиеся в детском возрасте, являются суправентрикулярными, во всяком случае если в семейном анамнезе отсутствуют указания на внезапную сердечную смерть или врожденный порок сердца. При наличии таких указаний следует исключать кардиомиопатии, каналопатии, легочную артериальную гипертензию либо хронические осложнения врожденных пороков сердца.

• *Желудочковая ЭС.* В настоящее время установлено, что аритмии, которые ранее традиционно считались «доброкачественными» (например, ЭС из выносящего тракта правого желудочка), на самом деле могут вызвать кардиомиопатию и дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), если частота ЭС составляет >20% от общего числа комплексов, зарегистрированных при проведении мониторирования ЭКГ по Холтеру (точный порог пока остается предметом дискуссий) (C. Torp-Pedersen et al., 2014). В этих случаях длительные сердцебиения возникают вследствие таких аритмий, как суправентрикулярная или желудочковая ЭС, АВ-тахикардия re-entry (в том числе на фоне дополнительных проводящих путей), фокальная предсердная тахикардия.

• *Сопутствующие заболевания.* На течение тахикардии/сердцебиений могут оказывать влияние состояния, которые изменяют активность автономной нервной системы. Следовательно, тахикардия/сердцебиения чаще возникают при инфекционном заболевании, оперативном вмешательстве, беременности или воздействии других стрессирующих факторов, повышающих уровень катехоламинов в крови. Исходя из этого, становится понятным, почему у некоторых больных может изменяться длительность или частота эпизодов сердцебиений. Некоторые аритмии, например ЖТ при синдроме Бругада, склонны манифестировать во сне, поскольку в это время активируется блуждающий нерв, изменяющий рефрактерный период эпикарда и эндокарда правого желудочка (C. Antzelevitch et al., 1999; S. Priori et al., 2013).

Общепризнано, что с течением времени частота эпизодов тахикардии возрастает. Тем не менее пока не получено доказательств, подтверждающих правильность данного мнения. У небольшого числа пациентов по мере их старения дополнительные пути теряют способность к проведению импульса.

2. Как начинается и заканчивается эпизод сердцебиений?

Характер начала и завершения приступа аритмии является важным ключом для разграничения между тахикардиями re-entry и обусловленными нарушениями автоматизма (E. Delacretaz, 2006). Особенности возникновения и завершения приступа, наличие органического поражения сердца или каналопатии, функциональный статус печени и почек, прием других лекарственных средств помогают выбрать наиболее оптимальный в каждом конкретном случае антиаритмический препарат. Кроме того, следует выяснить, имеется ли у больного синусовая тахикардия, и в случае положительного ответа установить, к какому типу она принадлежит, а также получить представление о том, насколько вовлечен в процесс АВ-узел.

• *Тахикардии re-entry* свойственны внезапное возникновение; длительное ощущение пульсации грудной клетки; толчок в нее, с которым больные связывают начало приступа. Поскольку данную тахикардию завершают либо ЭС, либо изменения деполяризации в петле re-entry, ее окончание также внезапно.

• *Тахикардия, развившаяся вследствие нарушений автоматизма.* Пациент должен внимательно отследить, связано ли внезапное начало тахикардии с «ударом» в грудную клетку, происходит ли учащение или, напротив, замедление ритма. Как показывает практика, отличить тахикардию с механизмом re-entry от тахикардии, возникшей из-за нарушений автоматизма, крайне сложно.

• *Выбор лекарственного средства.* В ожидании результатов электрофизиологического исследования либо применения абляции следует установить механизм развития аритмии, поскольку это может помочь в выборе оптимального антиаритмического средства. Кроме того, необходимо учитывать наличие либо отсутствие органического поражения сердца и каналопатий, функциональный статус печени и почек, прием медикаментов и т.д.

• *Синусовая тахикардия.* У пациента, пребывающего в состоянии тревоги, часто возникает синусовая тахикардия. Такой больной ощущает прогрессирующее нарастание и замедление частоты ритма. Насколько это соответствует действительности, можно судить по другим симптомам, сопутствующим началу приступа, а также по результатам диагностических тестов. Окончательный диагноз синусовой тахикардии не всегда представляет собой легкую задачу. Тем не менее, в отличие от аритмий с механизмом re-entry или обусловленных появлением очага повышенного автоматизма, для синусовой тахикардии внезапное начало не характерно (B. Olshansky, R. Sullivan, 2013).

• *Вовлечение АВ-узла.* Для оценки вовлеченности АВ-узла необходимо выяснить, использует ли пациент, чтобы купировать приступ тахикардии, специальные приемы (например, пробу Вальсальвы или другие способы, стимулирующие блуждающий нерв, – массаж каротидного синуса, провоцирование рвоты). Если такие приемы демонстрируют свою эффективность, можно предположить, что в формировании аритмии АВ-узел участие принимает.

3. Как долго длится эпизод сердцебиений?

Длительность эпизода сердцебиений характеризует стойкость тахикардии, от которой, в свою очередь, зависят вероятность возникновения тахикардиомиопатии и развитие гемодинамической нестабильности.

• *Стойкая тахикардия.* Ее констатируют в том случае, если она длится на протяжении >30 с. Как правило, стойкая тахикардия (и желудочковая, и суправентрикулярная) протекает манифестно и характеризуется определенной клинической значимостью. Такие симптомы, как профузная потливость, головокружение или даже обморок, могут быть следствием низкого сердечного выброса, обусловленного укорочением диастолы. При отсутствии адекватного лечения стойкая тахикардия способна вызвать тахикардиомиопатию, однако – и это гораздо важнее – в случае острого возникновения данная аритмия грозит гемодинамической нестабильностью, предрасположенность к которой зависит от исходного состояния функции ЛЖ и наличия сопутствующей патологии, в частности клапанных пороков, ишемической болезни сердца (ИБС), поражения миокарда. Исключением является ФП, которая, будучи хорошо переносимым нарушением ритма, часто не сопровождается отчетливыми жалобами, хотя с течением времени также ухудшает функцию ЛЖ.

• *Изолированная ЭС.* Данная аритмия не приводит к немедленному падению функции ЛЖ. Многие больные жалуются на внезапный толчок или сильный удар в грудь с последующей паузой. В течение длительного времени ЭС возникают повторно и нерегулярно, что считают их характерной чертой. Диастола, предшествующая ЭС, укорочена, а конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ – снижен. Как следствие, у пациента возникает ощущение паузы или «пропущенного» сокращения сердца. Компенсаторная пауза, наступающая вслед за ЭС, сопровождается повышением КДО ЛЖ. Поэтому последующее нормальное сокращение воспринимается человеком как резкий и мощный толчок. Если экстрасистолы возникают часто или пациент на них «зацикливается», формируется тревожное состояние, которое служит

наиболее частым поводом для обращения за медицинской помощью. Длительно персистирующая, клинически значимая желудочковая ЭС должна рассматриваться как потенциальная причина тахикардиомиопатии. В последние годы данную аритмию считают показанием для проведения абляции (C. Torp-Pedersen et al., 2014; Z. Ling et al., 2014).

4. Существуют ли какие-либо закономерности в появлении эпизодов сердцебиений, имеются ли триггеры аритмии?

В качестве потенциальных триггеров следует рассматривать употребление кофеина, физическую и психоэмоциональную нагрузки, электрофизиологические изменения, обусловленные врожденными синдромами удлиненного интервала QT или антиаритмическими средствами.

• *Распространенные триггеры.* Некоторые больные способны самостоятельно идентифицировать специфические триггеры или состояния, вызывающие тахиаритмию. Необходимо расспросить больного об употреблении им кофеина, «энергетических» или прохладительных (типа колы) напитков, воздействии физических либо психоэмоциональных нагрузок.

• *Врожденные синдромы удлиненного интервала QT.* У ряда пациентов возникает тахикардия, которую провоцируют различные звуки, а также физическая или психоэмоциональная нагрузки. Однако следует не только установить воздействие данных факторов, но и рекомендовать больным их избегать (еще до начала специфической терапии). Различия, которые наблюдаются в течении синдрома удлиненного интервала QT, объясняют влиянием автономной нервной системы.

• *Антиаритмические средства.* Аритмогенные эффекты антиаритмических средств хорошо известны, и, как правило, их можно контролировать. У пациентов с сердцебиениями врачи обычно не забывают выяснить, не принимает ли больной деконгестанты и бронходилататоры. Реже вспоминают о связи сердцебиений с антипсихотическими и антигистаминными средствами, а также с некоторыми комбинированными препаратами (например, антибиотик + деконгестант или H_1-гистаминоблокатор). Перечисленные средства удлиняют интервал QT, что повышает риск ЖТ. Рекомендовано изучать специальные базы данных, в которых содержится обновленная информация о препаратах, удлиняющих интервал QT, а также вызывающих прочие аритмогенные эффекты.

5. Какова выраженность сердцебиений и сопровождаются ли они тахикардией?

Следует выяснить у больного, сопровождаются ли сердцебиения тахикардией, насколько они выражены и куда проецируются, сопутствует ли им медленная волна на шейных венах. Полученная информация помогает идентифицировать узловую АВ-тахикардию re-entry, АВ-диссоциацию на фоне тахикардии, АВ-блокаду в сочетании с АВ-диссоциацией.

• *Узловая АВ-тахикардия re-entry.* Иногда пациенты ощущают сильный толчок в грудную клетку или шею. Данная жалоба может быть обусловлена артериальной гипертензией (АГ) или сердечной аритмией. Если больной описывает такие ощущения, следует определить, являются ли сердцебиения «быстрыми» и «сильными». Учащенные сердцебиения обычно вызываются некоторыми разновидностями тахикардии. Если же сердцебиения при этом еще и «сильные», необходимо установить их проекцию, что позволяет констатировать так называемый симптом «лягушки». В частности, больные могут ощущать сильный толчок в область шеи, который является отражением «пушечной волны» в яремных венах (возникает из-за сокращения правого предсердия при закрытом трикуспидальном клапане). Симптом «лягушки» часто встречается при узловой АВ-тахикардии re-entry (P. Goeminne, J. Voet, 2013; B. Alzand, H. Crijns, 2011).

• *АВ-диссоциация на фоне тахикардии.* Относительно «медленные» толчки, проецируемые на шею, при частом артериальном пульсе свидетельствуют об АВ-диссоциации, развившейся на фоне тахикардии.

• *АВ-блокада в сочетании с АВ-диссоциацией.* Сильное сердцебиение без тахикардии может быть вызвано не только нарушением сердечного ритма, но и тревогой, АГ либо другими причинами. Тем не менее во всех случаях, когда у пациента возникают сердцебиения на фоне медленного ритма, необходимо исключать АВ-блокаду с АВ-диссоциацией.

Определение частоты сердечного ритма позволяет не только заподозрить аритмию, но и провести дифференциальную диагностику между узловой АВ-тахикардией повторного входа и АВ-тахикардией re-entry. Известно, однако, что различные тахикардии характеризуются одинаковой длительностью сердечного цикла, поэтому частота ритма является крайне неспецифическим признаком.

6. Ритмичны или аритмичны сердцебиения?

Характерной особенностью ФП является ощущение неритмичных, нерегулярных сердечных сокращений. Другим аритмиям характерны учащенные, но ритмичные сердцебиения.

Преждевременные сокращения сердца также могут вызывать ощущения нерегулярной сердечной деятельности. В то же время, если ЭС не является «залповой», она весьма кратковременна (H. Wellens, M. Boudreau, 1992).

Иногда целесообразно попросить пациента воспроизвести ритм тахикардии, постукивая пальцами по твердой поверхности. Благодаря этому получают более точное представление о характере симптомов, тем самым облегчая врачу проведение их анализа.

7. На какую зону пациент проецирует сердцебиения?

Ощущение сердцебиений в области шеи, видимые там же пульсация и симптом «лягушки» могут возникнуть при внезапном начале тахикардии. Если данная симптоматика отмечается у молодой женщины, анамнез которой, начиная с позднего подросткового возраста, отягощен эпизодами сердцебиений, вероятно наличие узловой АВ-тахикардии re-entry. Кроме того, сердцебиения могут проецироваться на эпигастрий. Однако следует учитывать, что подобные жалобы, обусловленные тахиаритмией, крайне субъективны и во многих случаях объясняются состоянием тревоги.

8. Сопутствуют ли сердцебиениям головокружение или потеря сознания?

В некоторых лечебных учреждениях головокружение или потеря сознания трактуются как признаки ЖТ. Однако отчетливой взаимосвязи между этими симптомами и желудочковым генезом аритмии не существует.

Даже у пациентов без органического поражения сердца низкий выброс ЛЖ, индуцированный тахикардией, снижает перфузионное давление во внутренних органах не только сам по себе, но и опосредованно, через автономную регуляцию регионарного кровотока. Другой патогенетический механизм реализуется за счет высвобождения предсердного натрийуретического пептида в ответ на повышение давления в левом предсердии. Это уменьшает объем циркулирующей плазмы даже в том случае, если не включаются другие механизмы, вызывающие гипотензию на фоне тахикардии.

9. Сопровождаются ли сердцебиения другими жалобами, в частности болью в грудной клетке или одышкой?

У пациентов с частым сердечным ритмом и вторичной гипотензией может возникнуть боль в грудной клетке – как из-за повышенной потребности миокарда в кислороде, так и вследствие снижения перфузионного давления в коронарных артериях. Дисбаланс между потребностью в кислороде и его доступностью, вероятно, возникает даже при отсутствии ИБС. Тем не менее, если у пациента наблюдаются факторы сердечно-сосудистого риска, появление боли в грудной клетке указывает на необходимость поиска ишемии миокарда. Тахикардия, способная вызвать приступ стенокардии, вероятно, сопровождается высокой частотой желудочкового ритма.

Еще одной часто встречающейся жалобой является одышка, которая наблюдается при возникновении тахикардии. У лиц с систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ укорочение диастолы повышает как КДО ЛЖ, так и давление заклинивания в легочных капиллярах.

У пациентов с ИБС или кардиомиопатией боль в грудной клетке и одышка, очевидно, будут прогрессировать, если течение данных заболеваний осложнится тахикардией.

10. Возникает ли при сердцебиении гемодинамическая нестабильность?

У больных с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ толерантность к учащенному сердечному ритму, как правило, крайне мала. Следовательно, тахикардия (желудочковая или суправентрикулярная) на самых ранних этапах, скорее всего, приведет к падению сердечного выброса и появлению симптоматики, отражающей состояние гемодинамической нестабильности (артериальная гипотензия, уменьшение мочеотделения, нарушения сознания, в том числе его потеря).

Общеизвестно, что у компенсированных пациентов с низкой ФВ ЛЖ «свежий» пароксизм ФП может привести к манифестации сердечной недостаточности. В отсутствие органического поражения сердца симптоматика, обусловленная низким выбросом, вероятна у больных с очень частым (при суправентрикулярной тахикардии) либо желудочковым ритмом. В то же время часть пациентов такой ритм переносят вполне удовлетворительно, во всяком случае до тех пор, пока не сформируется тахикардиомиопатия.

II. Физикальное обследование

У больных, предъявляющих жалобы на сердцебиения, во время физикального обследования нужно оценить исходный фон, артериальный пульс, тоны сердца и уровень систолического артериального давления (АД).

1. Исходный фон

У пациента со здоровым сердцем физикальное обследование, которое проводят между эпизодами сердцебиений, очевидно, не выявит клинически значимой симптоматики. При кардиальной патологии, вероятно, будут обнаружены характерные признаки. Таким образом, физикальное обследование необходимо проводить даже в том случае, если у больного в данный момент тахикардия отсутствует. Могут быть выявлены субъективные и объективные симптомы каких-либо системных заболеваний, вызывающих аритмии (например, патология щитовидной железы и др.). На происхождение аритмии указывают ряд характерных ЭКГ-признаков. Поэтому если больной попадает под медицинское наблюдение во время приступа тахикардии, ЭКГ регистрируют обязательно. Единственным исключением из этого правила являются состояния, представляющие реальную угрозу для жизни.

2. Артериальный пульс

На фоне тахикардии артериальный пульс учащается, хотя его наполнение и регулярность вариабельны и зависят от особенностей причинной аритмии. Для ФП и трепетания предсердий (ТП) с преходящим АВ-проведением характерен нерегулярный пульс. Данные аритмии могут сопровождаться ощутимыми колебаниями в наполнении пульса, что объясняется изменчивостью периодов диастолического наполнения и преднагрузки ЛЖ. Тахикардии с высокой частотой ритма и низким сердечным выбросом обусловливают появление пульса малой амплитуды, что является следствием укорочения диастолы и падения преднагрузки ЛЖ. У пациентов с ЭС определяют паузы, причина которых заключается как в преждевременном сокращении сердца, так и в последующей компенсаторной паузе. В то же время центральная пульсовая волна, соответствующая ЭС, несмотря на то что имеет малую амплитуду, все равно регистрируется. Некоторые авторы считают, что для предсердных ЭС характерны короткие, неполные, компенсаторные паузы, которые трудно отличить от нормальных интервалов RR. Желудочковым ЭС присущи длительные, полные, компенсаторные паузы.

3. Яремный пульс

Особенности выраженных, или «пушечных», волн, которые встречаются при узловой АВ-тахикардии re-entry и тахикардии, обусловленной наличием дополнительных проводящих путей, обсуждались выше (симптом «лягушки»). Отсутствие волны «а» и нисходящего наклона «х» так же, как и нерегулярная пульсация в шее, свидетельствует в пользу ФП.

4. Тоны сердца

При ФП аускультация позволяет обнаружить изменчивую громкость первого тона сердца. У лиц с нормальной функцией ЛЖ и коротким интервалом PR первый тон на митральном клапане имеет меньшую громкость.

5. Систолическое АД

Как и артериальный пульс, систолическое АД при ФП и ТП с преходящим АВ-проведением изменяется от систолы к систоле. ЖТ обычно приводят к понижению АД, хотя, как было отмечено ранее, артериальная гипотензия может наблюдаться и на фоне суправентрикулярной тахикардии.

Выводы

Ниже перечислены главные положения, о которых необходимо помнить при обследовании больного с сердцебиениями.

• Как и другие жалобы, указывающие на заболевания сердечно-сосудистой системы, сердцебиения нуждаются в тщательном анализе.

• Сбор анамнеза должен дать ответ на ряд ключевых вопросов, в частности:

– как и когда сердцебиения начинаются?

– как долго они длятся и как заканчиваются?

– существуют ли триггеры сердцебиений?

– сопровождаются ли они симптоматикой низкого сердечного выброса?

• Диагностическая точность характеристик сердцебиения и объективных симптомов, которыми они сопровождаются, достаточно низкая. Тем не менее эти признаки важны, поскольку в своей совокупности облегчают выбор диагностических и лечебных методов.

Клинический подход, который предлагается использовать на первых этапах обследования, возможно, имеет ограниченную диагностическую точность. Однако с его помощью можно предположить генез тахикардии, лучше понять ее механизмы, выбрать оптимальные подходы к дальнейшему ведению больных.

E-Journal of Cardiology Practice. – 2014. – Vol. 13 (24).

Перевод с англ. **Глеба Данина**

Профілактика інсульту / системної емболії у пацієнтів з неклапанною ФП

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо профілактики ІНСУЛЬТУ / СИСТЕМНОЇ ЕМБОЛІЇ порівняно з варфарином[1]

ПРОДЕМОНСТРОВАНО перевагу щодо зниження РИЗИКУ ВЕЛИКИХ КРОВОТЕЧ порівняно з варфарином[1]

ЕЛІКВІС® поєднує обидві переваги

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

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

Література:

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

ЕЛІКВІС (апіксабан) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 таблеток по 2,5 мг, у блістері, по 2 блістери або по 5 мг по 6 блістерів у пачці з картону.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. Таблетки по 2,5 та 5 мг: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, у яких мають місце один або більше факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік ≥ 75 років і старше, гіпертонія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас **II** за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного - 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. **Побічні реакції.** Загальними небажаними реакціями були носова кровотеча, забиття, гематурія, гематома, крововилив у око та шлунково-кишкова кровотеча. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування.** Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Ефективність та безпека застосування Еліквіс дітям до 18 років не встановлена. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. Відомого антидоту до препарату не існує. У разі виникнення геморагічних ускладнень необхідно припинити лікування та провести обстеження джерела кровотечі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Паралельне лікування пацієнтів будь-якими іншими антикоагулянтами протипоказане. Застосування одночасно з антитромбоцитарними препаратами підвищує ризик кровотечі. Слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, призначати пацієнтам, при системному лікуванні потужними інгібіторами одночасно CYP3A4 та P-гп або інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-гп може призвести до зниження експозиції апіксабану приблизно на 50%. **Фармакологічні властивості.** Апіксабан є потужним зворотним прямим та високоселективним інгібітором активного сайту фактора Ха, призначеним для перорального прийому. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромба. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02 від 27.06.2014.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн" в Україні: 03680, м. Київ, вул. Н. Амосова, 12. тел. (044) 291-60-50. Pfizer

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: как оптимизировать соотношение польза/риск у трудных пациентов

Тема применения современных пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений является одной из важнейших для кардиологов. Эффективность этих препаратов убедительно доказана, и сегодня обсуждаются лишь отдельные аспекты их использования и вопросы, связанные с выбором перорального антикоагулянта в различных клинических ситуациях.

Актуальным вопросам антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) был посвящен доклад **руководителя отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Олега Сергеевича Сычева**.

– Для ФП характерен высокий риск острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в частности – инсультов, и в большинстве случаев их причиной является тромбоз ушка левого предсердия (ЛП). Формированию тромбов в полости или ушке ЛП способствует наличие всех трех компонентов триады Вирхова при ФП (стаз крови, активация каскада коагуляции, дисфункция эндотелия) и связанное с этим снижение скорости изгнания крови из ЛП. Считается, что тромбы в полости и ушке ЛП формируются при длительности ФП >48 ч, и в данных ситуациях восстановление синусового ритма (СР), приводящее к восстановлению сократительной функции ЛП, возрастанию скорости изгнания крови из ушка ЛП и дислокации тромбов, сопряжено с высоким риском развития ОНМК. Кроме того, тромбы в ЛП могут образовываться и после процедуры кардиоверсии, и причиной этому служит снижение скорости кровотока в ушке ЛП вследствие отсутствия полноценного механического сокращения его стенок (так называемый станнинг). 82% ОНМК развиваются в течение первых 3 суток после восстановления СР, 96% – в течение первой недели.

Наиболее сильными предикторами тромбообразования в ЛП являются феномен спонтанного контрастирования (ФСК) и снижение средней скорости изгнания из ушка левого предсердия, которые обнаруживаются при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). Выраженный ФСК (3-4+) является показанием для проведения антикоагулянтной терапии перед восстановлением СР. Результаты исследования, проведенного в нашем отделе, подтвердили высокую частоту встречаемости данного ЭхоКГ-предиктора у пациентов с ФП. В исследование были включены около 600 пациентов с персистирующей формой ФП, и почти в 20% случаев был обнаружен ФСК 3-4+; у 5,5% пациентов визуализировались тромбы в ушке ЛП (О.С. Сычев, А.А.Бородай, 2014). Таким образом, каждый четвертый из обследованных больных имел реальный риск развития кардиоэмболического инсульта при проведении кардиоверсии.

Высокий риск развития ОНМК при кардиоверсии у пациентов с ФП обусловливает необходимость обеспечения антикоагулянтной защиты с помощью пероральных антикоагулянтов, которые более эффективно по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) растворяют плотные фибриновые тромбы, образующиеся при ФП в полости или ушке ЛП. Преимущества антикоагулянтной терапии по сравнению с АСК в профилактике инсультов у больных с ФП при кардиоверсии были продемонстрированы, в частности, в исследованиях с варфарином. Но появление новых пероральных антикоагулянтов предоставило возможности проведения не только эффективной, но также более безопасной и удобной тромбопрофилактики. В современных руководствах больным с ФП длительностью >48 ч при планирующейся кардиоверсии рекомендован прием новых пероральных антикоагулянтов как минимум на протяжении 3 недель до проведения процедуры. Кроме того, показана послепроцедурная терапия этими препаратами, оптимальная продолжительность которой составляет 4 недели.

Проблемы, связанные с назначением варфарина, – сложности титрования дозы, частые побочные реакции, узкий терапевтический диапазон международного нормализованного отношения (МНО) – свидетельствуют не в пользу этого препарата. Кроме того, значительные сложности в реальной практике связаны с многочисленными пищевыми и лекарственными взаимодействиями варфарина. Последние особенно актуальны для пациентов с ФП, часто имеющих коморбидности и, кроме того, принимающих антиаритмические средства, например амиодарон, который при достижении определенного уровня концентрации в крови усиливает эффективность варфарина.

Отдельного внимания заслуживают трудности достижения целевого уровня МНО. Установлено, что даже в клинических исследованиях значений МНО 2-3 удается достичь не более чем в 66% случаев, в клинической практике – гораздо реже: не более чем у 44% больных (L. Kalra et al., 2000; G.P. Samsa et al., 2000; D.B. Matchar et al., 2002). Между тем, современный подход к лечению варфарином предполагает жесткое удержание МНО в данном терапевтическом диапазоне даже у пожилых пациентов: показано, что снижение у них уровня МНО до 1,5-2,0 приводит к повышению риска инсульта в 2 раза. Нестабильное МНО и невозможность его контроля являются показаниями для выбора новых пероральных антикоагулянтов, применение которых не требует лабораторного мониторинга. Не менее сильными аргументами в пользу этих препаратов являются: более низкий риск лекарственных и пищевых взаимодействий, стабильный и предсказуемый эффект, наличие фиксированных дозировок. Кроме того, правильный выбор перорального антикоагулянта в определенных ситуациях поможет сделать профилактику инсульта у пациентов с ФП более безопасной.

Важным условием повышения безопасности антикоагулянтной терапии является также тщательная оценка риска инсульта (шкала CHA_2DS_2-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED). Следует понимать, что шкала HAS-BLED нацеливает врача на регулярные обследования пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, и на снижение этого риска, но не на отказ от антикоагулянтной терапии. В европейских рекомендациях по проведению антитромботической терапии у пациентов с ФП 2012 года появилось указание на наличие модифицируемых факторов риска кровотечений, таких как уровень систолического артериального давления, лабильность МНО, прием определенных препаратов и употребление алкогольных напитков. Это дополнение подчеркивает, что для отказа от назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП врач должен иметь веские основания и сделать это он может только в ситуациях, когда риск кровотечений значительно превышает пользу терапии, и эффективное влияние на факторы риска невозможно.

Один из новых пероральных антикоагулянтов, рекомендованных сегодня для профилактики инсульта у пациентов с ФП, – ингибитор Ха фактора апиксабан, который уже зарегистрирован на украинском рынке. Доказательной базой апиксабана стали результаты двух крупных многоцентровых клинических рандомизированных исследований, в которых показана его эффективность в профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП (ARISTOTLE и AVERROES).

Заведующий кафедрой функциональной диагностики Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов ознакомил слушателей с некоторыми положениями рекомендаций Американского колледжа кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (AHA)/Общества сердечного ритма (HRS) 2014 года.

• На современном этапе для оценки риска инсульта у пациентов с ФП используется шкала риска CHA_2DS_2-VASc, заменившая шкалу $CHADS_2$.

• Шкалы оценки риска кровотечений (HAS-BLED) используются для оценки риска кровотечений, но не для выбора специфической терапии.

• В современные рекомендации по профилактике ТЭО у пациентов с ФП, кроме варфарина, включены новые пероральные антикоагулянты – дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

• Основным показанием для назначения новых пероральных антикоагулянтов является нестабильный контроль МНО.

• Временный переход на лечение нефракционированным или низкомолекулярным гепарином используется для сбалансирования соотношения риск/польза антикоагулянтной терапии.

• При стентировании коронарных артерий у пациентов с ФП выбор следует делать в пользу металлических стентов.

• Польза от применения АСК у пациентов с ФП с целью профилактики инсульта незначительна.

Профессор О.И. Жаринов озвучил результаты двух наиболее важных клинических исследований в области изучения эффективности апиксабана в профилактике инсульта при ФП – ARISTOTLE и AVERROES.

В многоцентровом двойном слепом исследовании ARISTOTLE сравнивали эффективность апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и варфарина в предупреждении инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП. Кроме того, в исследовании проверяли предположение, что апиксабан может быть эффективнее варфарина в отношении влияния на первичную конечную точку, снижения риска смерти от любых причин и безопаснее в отношении развития больших кровотечений. В исследование был включен 18 201 пациент с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта по шкале $CHADS_2$.

Как показали результаты исследования, апиксабан превосходил варфарин по первичным конечным точкам эффективности и безопасности, снижая относительный риск инсульта и системных эмболий (на 21%), а также больших кровотечений (на 31%). Меньшая частота кровотечений на фоне лечения апиксабаном наблюдалась во всех основных подгруппах пациентов, в том числе у больных с умеренной или тяжелой почечной дисфункцией. Следует отметить, что из всех новых пероральных антикоагулянтов возможность снижения риска желудочно-кишечных кровотечений продемонстрировал только апиксабан. Апиксабан единственный из всех новых пероральных антикоагулянтов ассоциировался в исследовании с более низким уровнем общей смертности по сравнению с варфарином. Кроме того, у пациентов, получавших апиксабан, частота развития геморрагического инсульта оказалась значительно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин.

Таким образом, для апиксабана получены убедительные доказательства наличия преимуществ перед варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий, в снижении уровня смертности и риска больших кровотечений.

В исследовании AVERROES апиксабан сравнивали с АСК в лечении пациентов с ФП с противопоказаниями к приему варфарина. В этом исследовании апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки высокодостоверно снижал частоту инсульта и системных тромбоэмболий на 55% по сравнению с АСК, не повышая при этом риск больших кровотечений. Частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов, получающих апиксабан, оказалась меньшей по сравнению с таковой в группе АСК (снижение – около 3 случаев в год). При этом в группе апиксабана отмечена более низкая частота случаев прекращения терапии по сравнению с приемом АСК – препарата, наиболее часто назначаемого кардиологическим больным.

Следует отметить, что апиксабан обладает благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками: быстрая абсорбция, возможность применения независимо от времени приема пищи, отсутствие лекарственных и пищевых взаимодействий. Период полувыведения апиксабана составляет 12 ч, поэтому данный препарат назначается для приема 2 раза в сутки. Апиксабан имеет множественные пути элиминации, но в основном метаболизируется в печени, и только 27% действующего вещества выводится почками, что обусловливает возможность его применения у пациентов со сниженной почечной функцией (при условии, что клиренс креатинина (КК) ≥15 мл/мин).

Продолжение на стр. 32.

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: как оптимизировать соотношение польза/риск у трудных пациентов

Продолжение. Начало на стр. 31.

Эти особенности апиксабана, а также результаты, полученные в исследованиях ARISTOTLE и AVERROES, следует учитывать при выборе среди представителей группы новых пероральных антикоагулянтов для проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. На основании имеющихся данных в области применения апиксабана можно сделать следующие выводы:

– для апиксабана получены убедительные доказательства эффективности в профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП;

– апиксабан обеспечивает более безопасное лечение по сравнению с варфарином в отношении риска развития кровотечений;

– частота нежелательных эффектов на фоне применения апиксабана ниже, чем при применении АСК;

– апиксабан имеет определенные преимущества с точки зрения клинической фармакологии.

Ведущий научный сотрудник отдела интенсивной терапии и реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин представил доклад «Использование новых пероральных антикоагулянтов в разных популяциях пациентов в зависимости от возраста, веса и функции почек».

– Риск развития ФП увеличивается с возрастом, и распространенность этого нарушения ритма наиболее высока в популяции пожилых лиц – около 70% пациентов с ФП находятся в возрастном промежутке 65-85 лет (Feinberg et al., 1995). Таким образом, возраст – немаловажный фактор риска развития инсульта, и по шкале CHA_2DS_2-VASc пациентам 75 лет и старше присваивается 2 балла. Пожилой возраст (>65 лет) также включен в качестве фактора риска в шкалу HAS-BLED (1 балл). В соответствии с этой шкалой наиболее высокий риск развития кровотечений на фоне проведения антитромботический терапии наблюдается при сочетании таких факторов риска, как женский пол, вес <65 кг, возраст ≥75 лет, нарушение функции почек. Следует отметить, что функция почек также ухудшается с возрастом, поэтому сочетание этих двух факторов риска у пациентов с ФП – пожилого возраста и почечной дисфункции – встречается достаточно часто, что увеличивает риск кровотечений при проведении антикоагулянтной терапии.

Именно пожилым пациентам с ФП врачи чаще всего опасаются назначать антикоагулянты, применяя с целью профилактики инсульта АСК. В большом когортном исследовании (более 307 тыс. пациентов с ФП), проведенном в Швеции, показано, что АСК часто назначается пожилым пациентам с ФП и высоким риском развития инсульта, причем частота использования АСК прямо коррелирует с возрастом больных (L. Friberg, L. Bergfeldt, 2013). Между тем, польза от применения АСК с целью профилактики инсульта при ФП по сравнению с использованием новых пероральных антикоагулянтов является минимальной для большинства возрастных категорий и проявляется только у больных старше 90 лет (Sjalander et al., 2014). Поэтому пожилые пациенты, в том числе с нарушенной почечной функцией, должны получать антикоагулянтную терапию, и важным условием при этом является обеспечение ее безопасности у таких больных путем постоянной переоценки рисков, влияния на факторы риска и правильного выбора антикоагулянта.

В соответствии с современными рекомендациями оценка функции почек обязательна при применении всех новых пероральных антикоагулянтов, особенно дабигатрана. Частота мониторинга при нормальном уровне КК (≥80 мл/мин) или легком его снижении (50-79 мл/мин) составляет 1 раз в год. 2-3-кратный контроль почечной функции показан при умеренно сниженном уровне КК (30-49 мл/мин).

Сегодня мы имеем возможность применять апиксабан – препарат, продемонстрировавший достоверные преимущества перед варфарином и АСК в профилактике инсульта и системных эмболий. При этом безопасность апиксабана в отношении риска развития массивных кровотечений оказалась сопоставимой с таковой при использовании АСК. Сравнение же с варфарином в исследовании ARISTOTLE продемонстрировало большую безопасность апиксабана в отношении риска больших кровотечений. Важный момент: наибольшая польза от лечения апиксабаном в исследовании ARISTOTLE, в частности – в снижении риска инсульта и кровотечений, была получена именно у пациентов со сниженной функцией почек, которым апиксабан назначали в откорректированной дозе в зависимости от значений КК и наличия факторов риска (возраст, масса тела, уровень креатинина сыворотки ≥133 мкмоль/л). В этом исследовании анализ результатов лечения апиксабаном в подгруппах пациентов с различной степенью нарушения функции почек показал, что у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥30 мл/мин частота больших кровотечений снизилась в наибольшей степени – 4,64 против 13,4% случаев в год на фоне приема варфарина (Halvorsen et al., 2014).

Большая безопасность апиксабана при нарушениях функции почек обусловлена особенностями его фармакокинетики: концентрация апиксабана в крови при почечной дисфункции не возрастает, как, например, у дабигатрана. Кроме того, апиксабан менее чем на 30% выводится почками, тогда как дабигатран – на 80%. Апиксабан разрешен к применению у пациентов с КК ≥15 мл/мин, в отличие от дабигатрана, который может назначаться только при КК ≥30 мл/мин.

Сохранение благоприятного соотношения польза/риск при приеме апиксабана у пациентов с нарушенной функцией почек в исследовании ARISTOTLE объясняется также применением оптимальной дозировки 2,5 мг 2 раза в сутки. Апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки назначается больным с КК 15-29 мл/мин или пациентам с КК ≥30 мл/мин, но имеющих ≥2 факторов риска из перечисленных: старший возраст, низкая масса тела и уровень креатинина сыворотки ≥133 мкмоль/л.

Таким образом, пациенты пожилого возраста и с нарушенной функцией почек требуют особенно осторожного подхода при назначении терапии пероральными антикоагулянтами. Апиксабан в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировал высокую эффективность в профилактике инсульта и благоприятный профиль польза/риск у всех основных категорий больных с ФП, в том числе со сниженной функцией почек. Эти результаты следует учитывать при выборе препарата для длительной антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с ФП и почечной дисфункцией.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
WUKAPI0315016

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА
На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

Качество жизни как фундаментальная цель терапии хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) значительно ухудшает не только прогноз пациента, но и качество жизни, обусловленное состоянием здоровья. К сожалению, большинство жизнепродлевающих кардиологических препаратов не способно оказать достаточное влияние на качество жизни пациента, несмотря на достоверное повышение выживаемости. Назначение инновационных лекарственных средств в дополнение к базисной терапии позволяет улучшить симптоматику заболевания, снизить частоту госпитализаций и значительно повысить качество жизни при ХСН.

В рамках V Научно-практической конференции Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности **руководитель отдела сердечной недостаточности Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Леонид Георгиевич Воронков** прочитал лекцию, посвященную методам улучшения качества жизни пациентов с ХСН.

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, представляет собой уровень функционирования пациента, состояние его здоровья и благополучия, основанные на субъективном восприятии. Основные компоненты качества жизни включают субъективные клинические симптомы, функциональные (физические/социальные) аспекты, а также личные суждения пациента о состоянии своего здоровья, социальном статусе, благополучии и удовлетворенности жизнью. Качество жизни является одним из самых важных вопросов в индивидуальном восприятии болезни. Именно этим обусловлена актуальность исследований в данной области, которая, вероятно, наиболее тесно связана с гуманистическим предназначением медицины.

Поскольку ХСН способна оказывать крайне негативное влияние на качество жизни, поддержание последнего на должном уровне является фундаментальной задачей терапии. Однако нельзя противопоставлять такие задачи терапии ХСН, как улучшение прогноза, повышение выживаемости пациентов и поддержание определенного уровня качества жизни. Эти аспекты должны идти рука об руку, а не работать в ущерб друг другу. Тем не менее замечено, что при низком качестве жизни пациенты, как правило, мало интересуются вопросами своего прогноза. Гораздо больше их волнует текущее самочувствие. Так, по результатам последних исследований, около 61% пациентов с ХСН придают большее значение качеству жизни, нежели ее продолжительности. С другой стороны, как только применение надлежащей терапии позволяет значительно улучшить качество жизни, больные начинают задумываться о ее продолжительности. Таким образом, стремление жить дольше обычно обусловлено достаточно высоким качеством жизни.

Какие же подходы могут быть использованы для достижения высокого качества жизни у пациентов с ХСН? К сожалению, препараты базисной терапии оказывают значительное влияние на прогноз, однако далеко не всегда способны улучшить качество жизни пациентов. Так, антагонисты минералокортикоидных рецепторов при значительном повышении выживаемости больных не оказывают никакого влияния на качество их жизни. Количество данных о повышении качества жизни на фоне приема β-блокаторов ограничено. В исследовании SOLVD было показано улучшение качества жизни на фоне лечения эналаприлом только по 2 показателям из 14. Следовательно, наиболее эффективные жизнепродлевающие кардиологические препараты не могут оказать существенного влияния на качество жизни пациента. Вполне очевидно, что для повышения качества жизни необходимо в первую очередь определить клинические факторы, непосредственно влияющие на него, а следующим шагом должен стать поиск новых терапевтических подходов, которые смогут скорректировать эти факторы.

Клинические факторы, влияющие на качество жизни, можно условно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относится возраст, женский пол, наличие ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) также оказывает негативное влияние на качество жизни. Однако ХОЗЛ следует отнести к частично модифицируемым факторам, поскольку интенсивная терапия данной патологии, вероятно, способна несколько улучшить качество жизни пациентов с ХСН. Такое сопутствующее заболевание, как сахарный диабет, почти не оказывает влияния на качество жизни пациентов с ХСН. К модифицируемым факторам относится фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): у пациентов со значительно сниженной ФВ ЛЖ (<25%) наблюдается наихудшее качество жизни, тогда как при сохраненной ФВ ЛЖ (>45%) – более высокое. Однако эти данные имеют ограниченную терапевтическую применимость, поскольку в диапазоне между показателем ФВ ЛЖ 25 и 45% качество жизни пациентов почти не отличается. Таким образом, влияние на ФВ ЛЖ не может быть точкой приложения для улучшения качества жизни.

Наиболее интересным модифицируемым фактором качества жизни пациента с ХСН является такое частое сопутствующее заболевание, как анемия. Наличие данной патологии оказывает значительное влияние на качество жизни, что обусловлено следующими обстоятельствами:

- анемия существенно снижает способность пациентов с ХСН выполнять нагрузки;
- анемия существенно ухудшает выживаемость пациентов с ХСН.

Кроме того, было отмечено, что пациенты с ХСН, у которых наблюдается более выраженная анемия, хуже переносят нагрузки. Более того, выявлена четкая корреляция между уровнем гемоглобина и способностью переносить нагрузки (P.R. Karla, 2003). Механизм такого влияния, очевидно, обусловлен недостаточным обеспечением тканей кислородом. Следовательно, коррекция анемии может быть одним из путей улучшения кардиоваскулярного прогноза и качества жизни у пациентов с ХСН. К сожалению, этот момент клиницисты очень часто упускают из внимания, и пациенты с ХСН и положительным критерием анемии (снижением уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) остаются без надлежащей терапии.

В настоящее время существует два подхода к коррекции анемии: применение рекомбинантного эритропоэтина и препаратов железа. Однако в последних клинических исследованиях было показано, что при назначении рекомбинантного эритропоэтина при ХСН с сопутствующей анемией, несмотря на нормализацию уровня гемоглобина, не выявлено различий в уровне смертности и количестве госпитализаций по сравнению с плацебо. Более того, в группе дарбэпоэтина гораздо чаще наблюдались тромбоэмболии любой локализации (Klein L. et al., 2013).

Таким образом, единственной терапевтической опцией при анемии является назначение препаратов железа. В первую очередь необходимо отметить, что именно железодефицит – ключевая детерминанта качества жизни, независимо от анемического статуса (Comet-Colet J. et al., 2013). Согласно результатам исследований FAIR-HF и CONFIRM-HF критерием железодефицита при ХСН является уровень ферритина менее 100 мкг/л или уровень ферритина 100-300 мкг/л при сатурации трансферрина железом менее 20%.

При неэффективности пероральных форм препаратов железа предпочтение следует отдать формам для внутривенного введения. Совсем недавно в Украине появился инновационный препарат следующего поколения для внутривенного введения – карбоксимальтоза железа под брендовым названием Феринжект. В клиническом исследовании было показано, что пациентам с железодефицитом, независимо от наличия анемии, показано курсовое внутривенное введение карбоксимальтозы железа в дозировке 200 мг/нед. Терапия продолжается до ликвидации железодефицита. В течение 6 мес после ликвидации железодефицита следует продолжать введение Феринжекта 200 мг каждый месяц. Результаты плацебо-контролированного исследования FAIR-HF показали, что применение карбоксимальтозы железа позволяет существенно улучшить переносимость нагрузки и значительно повысить качество жизни пациентов с ХСН. Кроме того, на фоне коррекции железодефицита у пациентов с ХСН наблюдалось значительное улучшение самочувствия, независимо от наличия анемии (S.D. Anker et al., 2009).

В исследовании CONFIRM-HF также изучалась эффективность препарата Феринжект по сравнению с плацебо у 304 пациентов с ХСН и железодефицитом. Участников рандомизировали для получения карбоксимальтозы железа или плацебо в течение 52 нед. Для достоверности в исследование включили пациентов с концентрацией ферритина <100 нг/мл или от 100 до 300 нг/мл в том случае, если уровень трансферного насыщения составлял менее 20%. Для коррекции дефицита железа и поддержания его концентрации на необходимом уровне 75% участников нуждались максимум в двух инъекциях препарата. После 24 нед терапии у пациентов основной группы отмечалось улучшение показателей функциональных тестов, тогда как в контрольной имело место их ухудшение. Пациенты основной группы также демонстрировали улучшения по шкале общей оценки и функциональной шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. При этом в основной и контрольной группах 10 больных и 32 пациента соответственно были госпитализированы в связи с ухудшением симптомов хронической СН. По мнению авторов исследования, столь надежные и клинически значимые функциональные улучшения, которых удалось достичь в ходе работы, до недавнего времени можно было наблюдать только при использовании методики сердечной ресинхронизирующей терапии (P. Ponikovsky et al., 2014).

Нельзя упускать из внимания, что качество жизни пациента определяется также степенью его социальной адаптации и эмоциональным состоянием. Индекс качества жизни, по данным опросника MHFLQ (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire), в значительной степени зависит от выраженности депрессивных нарушений. К сожалению, рекомендованные терапевтические подходы к ХСН могут оказывать негативное влияние на качество жизни за счет нарушения социальной адаптации. Типичными примерами являются имплантированный кардиовертер при условии его частого срабатывания, а также ежедневный утренний прием диуретиков, которые оказывают угнетающее действие на пациента и способны повышать выраженность депрессии.

Прием диуретиков особенно негативно воспринимается теми пациентами, которые продолжают вести активную социальную деятельность, что может приводить к снижению комплайенса и отказу от терапии. Такие диуретики, как фурасемид и торасемид, создают значительные неудобства в повседневной жизни, обусловленные повышением частоты позывов к мочеиспусканию, особенно в первые часы после приема препарата. Для повышения комфортности диуретической терапии может быть использован препарат Бритомар, который представляет собой пролонгированную форму торасемида, обладающую улучшенной фармакокинетикой. По сравнению с обычной формой торасемида Бритомар характеризуется:

- более продолжительным периодом достижения максимальной концентрации в крови;
- более низким объемом мочи в первые часы после приема при эквивалентном общем диурезе за сутки;
- меньшей частотой и интенсивностью позывов к мочеиспусканию (M. Barbanoj et al., 2009).

Украинская ассоциация специалистов по СН организовала исследование КОМФОРТ-СН, целью которого было изучить действие обычной формы торасемида и Бритомара. Исследование проводилось в 5 клинических центрах Украины с участием 79 пациентов, рандомизированных для получения обычной формы торасемида (n=39) или Бритомара (n=40) в дополнение к базисной терапии СН. Средняя доза исследуемого препарата составила 11,8±0,6 и 12,6±0,9 мг соответственно. Клинические характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы. Через месяц диуретической терапии индекс массы тела в обеих группах не отличался. Результаты исследования показали, что выраженность позывов к мочеиспусканию в группе Бритомара была значительно ниже по сравнению с группой обычного торасемида. Количество участников, получавших обычную форму торасемида и Бритомар и не испытывавших никаких ограничений в повседневной жизни на фоне приема препарата, составило 10 и 27% соответственно.

Выводы

- **Улучшение качества жизни является неотъемлемым аспектом успешной терапии ХСН.**
- **Коррекция железодефицита с помощью внутривенного введения препарата Феринжект позволяет значительно повысить переносимость нагрузок, снизить частоту госпитализаций, обусловленных ухудшением симптоматики ХСН, и, как следствие, существенно повысить качество жизни пациентов.**
- **Бритомар как пролонгированная форма торасемида обладает наиболее деликатным диуретическим действием, что позволяет снизить выраженность позывов к мочеиспусканию и сократить количество ограничений в повседневной жизни, обусловленных приемом препарата.**

Подготовил ***Игорь Кравченко***

BRIT-PUB-062015-31

К.А. Бобришев, д.м.н., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, м. Красний Лиман

Сумарний серцево-судинний ризик

К.А. Бобришев

Головна мета нової рубрики – ознайомити лікарів, у тому числі загальної практики, з веденням хворих кардіологічного профілю за синдромним принципом. Окрім питання сумарного серцево-судинного ризику, якому присвячена ця публікація, найближчим часом розглядатимуться такі проблеми, як артеріальна гіпертензія, біль у грудній клітці, синкопе, тахікардія, шум у серці, кардіомегалія, серцева недостатність і перикардіальний випіт.

Сумарний серцево-судинний ризик

Загальні принципи

Більшість українців помирають від захворювань, спричинених атеросклерозом, доклінічна діагностика якого має базуватися на оцінці сумарного серцево-судинного ризику. Завдяки такому підходу можна своєчасно змінити нездоровий стиль життя та коригувати його наслідки. Тим самим попереджають фатальні й інвалідизуючі хвороби, а отже, зберігають життя й соціальну активність людини (блок 1).

Блок 1. Захворювання, які можна попередити, впливаючи на сумарний серцево-судинний ризик

- Ішемічна хвороба серця – гострий інфаркт міокарда, стенокардія напруження.
- Порушення мозкового кровотоку – транзиторна ішемічна атака, інсульт, судинна деменція.
- Аневризма аорти з її розшаруванням.
- Оклюзія артерій ніг – переміжна кульгавість, трофічні виразки, гангрена.
- Оклюзія ниркових артерій – вазоренальна артеріальна гіпертензія, прогресуюча ниркова недостатність.
- Оклюзія мезентеріальних артерій – хронічна абдомінальна ішемія, мезентеріальний тромбоз із гострим перитонітом.

Аби попередити захворювання, спричинені атеросклерозом, лікар має керувати сумарним серцево-судинним ризиком. Етапи, з яких складається цей процес, наведено нижче (блок 2).

Блок 2. Керування сумарним серцево-судинним ризиком

- встановлення профілю серцево-судинного ризику;
- оцінка сумарного серцево-судинного ризику;
- корекція сумарного серцево-судинного ризику.

Лікар має обмежені ресурси. Тому пацієнтів, залежно від нагальності потреби в оцінці їхнього сумарного ризику, поділяють на групи. У таблиці 1 пацієнти ранжуються за низхідним пріоритетом.

Таблиця 1. Особи, які потребують оцінки сумарного серцево-судинного ризику (за I. Graham та співавт., 2007; A. Rosengren та співавт., 2009)

Група	Характеристика
Пацієнти зі скаргами або об'єктивними ознаками хвороби	1. Серцево-судинне захворювання, обумовлене атеросклерозом 2. «Еквіваленти» ішемічної хвороби серця: • цукровий діабет • хронічна хвороба нирок 2-5 ст. • вроджена дисліпідемія
Особи, в яких відсутні будь-які симптоми, але які мають ≥1 основний ЧР	1. Тютюнопаління (в осіб середнього віку) 2. Артеріальна гіпертензія 3. Гіперхолестеринемія 4. Підвищення глікемії 5. Ожиріння, особливо абдомінальне
Особи з обтяженою спадковістю	Наявність у близького родича: 1. раннього розвитку серцево-судинного захворювання і/або вродженої дисліпідемії (наприклад, родинної гіперхолестеринемії) 2. раннього виникнення одного з основних чинників ризику
Здорові особи без явних ЧР	Усі, хто бажає знати свій профіль серцево-судинного ризику

Встановлення профілю серцево-судинного ризику

Профіль серцево-судинного ризику визначається, по-перше, чинниками ризику (ЧР), а по-друге, ураженнями серця/судин та їх «еквівалентами».

Розпізнавання основних чинників ризику

Існують 2 групи ЧР.

Якщо ЧР не можна змінити, їх вважають такими, що не модифікуються (блок 3).

Блок 3. Чинники серцево-судинного ризику, що не модифікуються

- вік ≥55 (ч) або ≥65 (ж) років;
- чоловіча стать;
- обтяжена спадковість – завчасний (у віці <55 років (ч) або <65 (ж) років) розвиток серцево-судинного захворювання у близького родича.

ЧР, що модифікуються, змінити можна таким чином: або повністю усунути, або послабити їх дію. Кількість таких ЧР обчислюється десятками, однак практичний інтерес мають лише ті, для яких розроблено методи ефективної корекції (блок 4).

Блок 4. Головні чинники серцево-судинного ризику, що модифікуються

Поведінкові:
- тютюнопаління;
- недостатня фізична активність;
- нездорове харчування;
- психосоціальні чинники.

Біологічні:
- артеріальна гіпертензія;
- дисліпідемія;
- предіабет/цукровий діабет;
- підвищена маса тіла.

Поведінкові ЧР є елементами життєвого стилю людини. Біологічні ЧР – патологічні стани, які тісно пов'язані зі способом життя, але також певною мірою залежать від ЧР, що не модифікуються (передусім від генетичного фону).

Серед ЧР, що модифікуються, найбільш значущими є тютюнопаління, артеріальна гіпертензія (АГ) і дисліпідемія. Внесок цих ЧР у формування хвороб, спричинених атеросклерозом, становить приблизно 90%.

Тютюнопаління

Характеризуючи тютюнопаління, треба з'ясувати його інтенсивність/тривалість та ступінь нікотинової залежності (блок 5).

Блок 5. Оцінка статусу тютюнопаління

Індекс пачко-роки:

$$\frac{\text{Кількість цигарок, що викурюють за добу (шт)} \times \text{стаж паління (роки)}}{20}$$

Маркери високого ступеня нікотинової залежності:
- щоденне паління >20 цигарок;
- паління в перші 30 хв після пробудження;
- великий потяг до паління і/або симптоми відміни за попередньої спроби відмови.

Інтенсивність/тривалість тютюнопаління можна оцінити за індексом пачко-роки. Чим вищий цей індекс, тим більший серцево-судинний ризик. Для визначення ступеня нікотинової залежності користуються спеціальними тестами, наприклад опитувальником Фагерстрема. У разі дефіциту часу можна обмежитися пошуком у курця наявності ознак високого ступеня нікотинової залежності.

Артеріальна гіпертензія

АГ діагностують, якщо рівень артеріального тиску (АТ) становить ≥140/90 мм рт. ст. АГ як самостійне захворювання та серцево-судинний ЧР плануємо розглянути в наступній публікації.

Дисліпідемія

Дисліпідемію встановлюють в одному з таких випадків: 1) підвищення рівня проатерогенних ліпідів; 2) зниження концентрації антиатерогенного ліпіду; 3) комбінація цих порушень.

Основним проатерогенним ліпідом є холестерин (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), який транспортується від печінки, де він синтезується, до артерій, у стінках яких відкладається. Саме рівень ХС ЛПНЩ визначає рівень загального ХС (ЗХС). Тому зростання концентрацій ЗХС і ХС ЛПНЩ відбувається паралельно. Тригліцериди (ТГ) менш атерогенні, ніж ХС ЛПНЩ, однак у сполученні з іншими ЧР також сприяють прогресуванню атеросклерозу. ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) має антиатерогенні властивості. Його рух протилежний трафіку ХС ЛПНЩ і спрямований від артерій до печінки, у якій ХС утилізується.

Діагностика дисліпідемії складається з визначення концентрації основних ліпідів та встановлення клінічних особливостей їх дисбалансу.

Рівень ліпідів у конкретного пацієнта порівнюють із цільовими значеннями: чим вищий серцево-судинний ризик, тим нижчою має бути безпечна концентрація основних проатерогенних ліпідів (табл. 2).

Таблиця 2. Цільові показники основних ліпідів (Європейське товариство кардіологів, 2012)

Категорія загального серцево-судинного ризику	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Низький і помірний	<5,0	<3,0	>1,0 (чоловіки) >1,2 (жінки)	<1,7
Високий	<4,5	<2,5		
Дуже високий	<4,0	<1,8		

Клінічні особливості дисліпідемії характеризують за D. Fredrickson (1970). В Україні користуються простішою класифікацією (табл. 3).

Таблиця 3. Клінічна класифікація атерогенної дисліпідемії (Українське наукове товариство кардіологів, 2007)

Варіант	Тип за D. Fredrickson	Особливості ліпідограми			Атерогенність	Частота	Стани з вторинною дисліпідемією
		ЗХС	ХС ЛПНЩ	ТГ			
Гіперхолестеринемія	IIa	↑	↑	N	Висока	10%	Гіпотиреоз, холестаз
Змішана дисліпідемія	IIb або III	↑	↑ або N	↑	Висока	45%	Гіпотиреоз, цукровий діабет, нефротичний синдром, нейрогенна анорексія, ожиріння
Гіпертригліцеридемія	IV	↑ або N	N	↑	Помірна	48%	Алкоголізм, вагітність, прийом естрогенів/глюкокортикоїдів, гіпотиреоз, цукровий діабет, нефротичний синдром, панкреатит

Примітка. ↑ – збільшення концентрації, **N** – нормальна концентрація.

У більшості випадків дисліпідемія – стан первинний і набутий. Він виникає як наслідок нездорового стилю життя, що впливає на порушення жирового обміну (ймовірно, на тлі певного генетичного дефекту). Інколи первинна дисліпідемія є уродженою, або родинною. Клінічні індикатори таких форм наведені нижче (блок 6).

Блок 6. Клінічні індикатори родинних дисліпідемій

- ранні серцево-судинні захворювання у близького родича/його передчасна смерть;
- ексквізитно високі рівні ліпідів – ЗХС (>9 ммоль/л) і ХС ЛПНЩ (>5 ммоль/л);
- масивне відкладання ХС у поверхнево розташованих м'яких тканинах.

Діагноз родинної дисліпідемії потребує генетичного тестування, яке верифікує грубу мутацію.

У деяких пацієнтів дисліпідемія має вторинний характер й обумовлена станами, що закономірно порушують метаболізм ХС і/або ТГ. Вторинна дисліпідемія є фенокопією первинної, тобто не відрізняється від неї за проявами і тому діагностується лише за наявності основної хвороби. Іноді, хоч і не завжди, адекватне лікування основної хвороби коригує вторинну дисліпідемію (блок 7).

Блок 7. Основні синдроми, що спричиняють вторинну дисліпідемію

- хронічна гіперглікемія (цукровий діабет);
- гіпотиреоз;
- холестаз;
- нефротичний синдром.

До зовнішніх ознак дисліпідемії належать екстравазальні депозити ХС, які властиві передусім вторинним і особливо родинним формам (блок 8, рис. 1).

Блок 8. Екстравазальні відкладання холестерину

- Ксантоми – горбисті утворення, що переважно локалізуються в ділянці сухожиль, зокрема ахілового та розгиначів пальців рук і ніг (рис. 1А).
- Ксантелазми (від грецького xanthos – «жовтий», elasma – «кована металева пластинка») – жовто-помаранчеві плями, розташовані на повіках, ближче до носового кута ока (рис. 1Б).
- Сенільна дуга – сіра стрічка по периферії рогівки (рис. 1Б).

Ксантелазми зустрічаються частіше, ніж інші екстравазальні депозити ХС. Їх можна виявити і при первинній набутій дисліпідемії, особливо II, III і IV її типах. Встановлено, що ксантелазми приблизно в 1,5 раза підвищують ризик маніфестації гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Проте специфічність цієї ознаки мала: у багатьох осіб із ксантелазмами дисліпідемія відсутня.

Аналіз інфрачервоних світлин картини Леонардо да Вінчі «Мона Ліза (Джоконда)» продемонстрував, що в ділянці лівого ока жінки розташовані жовті плями – ксантелазми (рис. 2А). Водночас на тилу правої кисті Мони Лізи видно горбисте утворення (рис. 2Б). Його сполучення з ксантелазмами дозволяє припустити, що це ксантома. Вік жінки, коли вона позувала Леонардо, становив 25-30 років. Холестеринові депозити в такому віці можуть свідчити про наявність гомозиготної форми родинної гіперхолестеринемії (тип II) або родинної дисбеталіпопротеїнемії (тип III). Мона Ліза померла в 37 років, що також підтверджує цей діагноз, оскільки при спадковій дисліпідемії спостерігаються ранній розвиток атеросклерозу й передчасна смерть від його проявів. До речі, «енігма Джоконди» – її загадкова посмішка, що відома усьому світу, – можливо, також має відношення до ознак атеросклерозу. Зокрема, на думку щелепно-лицьового хірурга J. Borkowski, така посмішка виникає за відсутності фронтальних зубів. Між тим одна з найбільш частих причин їх втрати, хронічний пародонтит, є можливим ЧР атеросклерозу. Так, в Європейській

Рис. 1. Відкладання холестерину у поверхневі тканини

А. Ксантоми сухожиллів кистів; Б. Ксантелазми і сенільна дуга

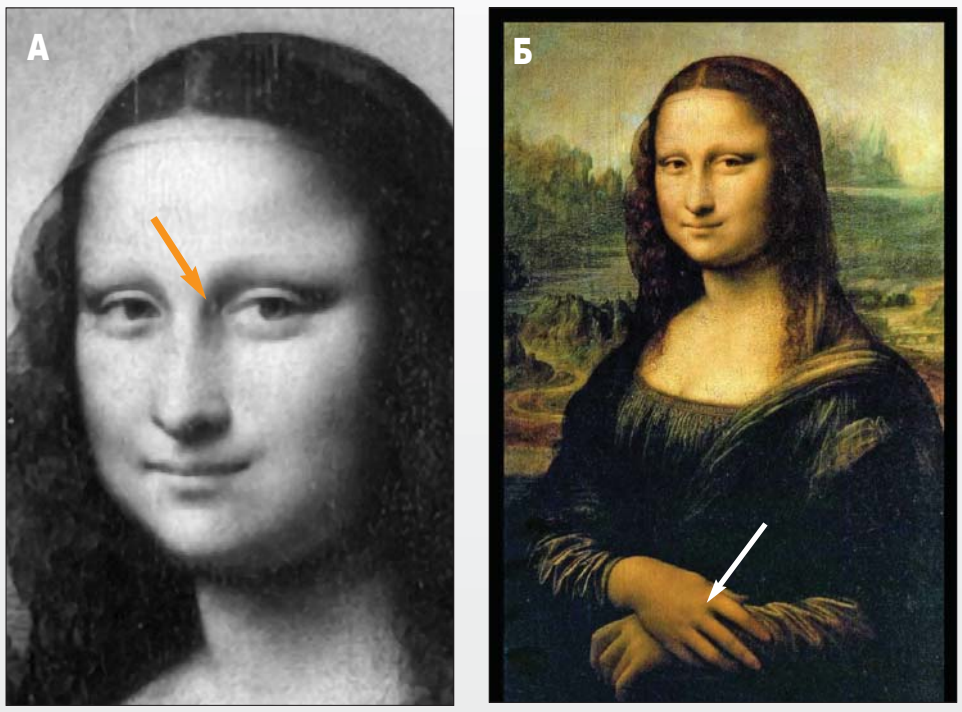


Рис. 2. Леонардо да Вінчі. «Мона Ліза (Джоконда)»

А) Інфрачервона світлина. Б) Репродукція.

настанові з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2012) вказано, що лікування хронічного пародонтиту зменшує виразність ендотеліальної дисфункції – ранньої ознаки атеросклерозу.

Предіабет і цукровий діабет

Діагностичні критерії предіабету і цукрового діабету (ЦД) наведено нижче (блок 9).

Блок 9. Критерії діагностики хронічних порушень вуглеводного обміну (ВООЗ, 2006, 2011)

Збільшена концентрація плазмової глюкози натще
- Концентрація глюкози в плазмі крові натще 6,1-6,9 ммоль/л.
- Концентрація глюкози в плазмі крові у 2-ПТТГ* <7,8 ммоль/л.

Порушена толерантність до глюкози
- Концентрація глюкози в плазмі крові натще <7,0 ммоль/л.
- Концентрація глюкози в плазмі крові у 2-ПТТГ 7,8-11,0 ммоль/л.

Цукровий діабет
- Концентрація глюкози в плазмі крові натще ≥7,0 ммоль/л.
- Концентрація глюкози в плазмі крові у 2-ПТТГ ≥11,1 ммоль/л.
- Концентрація глікозильованого гемоглобіну A_{1c} ≥6,5%.

Примітка. * 2-ПТТГ – 2-годинний пероральний тест толерантності до глюкози.

Діагностичній тактиці при предіабеті й ЦД та їх прогностичній значущості буде присвячено окрему публікацію.

Підвищення маси тіла

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) підвищену масу тіла встановлюють за допомогою визначення індексу маси тіла (ІМТ). Іншим, більш чутливим, показником надлишку жирової тканини є окружність талії (блок 10).

Блок 10. Критерії діагностики підвищення маси тіла

- Надлишкова маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м^2.
- Ожиріння – ІМТ ≥30,0 кг/м^2.
- Абдомінальне ожиріння – окружність талії ≥102 см (ч) і ≥88 см (ж).

Діагностичній тактиці при підвищеній масі тіла та його прогностичній значущості буде присвячено окрему публікацію.

Недостатня фізична активність

Мінімально необхідна фізична активність є індивідуальною. Головні чинники, від яких залежить її рівень, перераховані нижче (блок 11).

Блок 11. Чинники, що визначають необхідний мінімум фізичної активності

- маса тіла/окружність талії;
- калораж раціону;
- характер повсякденної праці;
- вік;
- захворювання, що обмежують фізичні можливості.

Недостатню фізичну активність констатують, якщо людина щоденно проходить відстань <3 км або виконує аеробні фізичні вправи впродовж <30 хв. При ожирінні адекватність фізичної активності визначають за динамікою маси тіла/окружністю талії, які мають поступово зменшуватися.

Нездоровий стиль харчування

Складові нездорового стилю харчування добре відомі (блок 12).

Блок 12. Характеристика нездорового стилю харчування

- надмірний калораж раціону;
- надлишкове вживання продуктів, що містять велику кількість простих вуглеводів, жирів тваринного походження, пуринів, натрію;
- недостатнє вживання продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот, клітковини, складних вуглеводів, калію, кальцію, магнію.

Основна риса нездорового стилю харчування – відносне превалювання в раціоні продуктів, що посилюють атерогенез (табл. 4).

Продовження на стор. 36.

К.А. Бобришев, д.м.н., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, м. Красний Лиман

Сумарний серцево-судинний ризик

Продовження. Початок на стор. 34.

Таблиця 4. Вплив продуктів на прогресування атеросклерозу

Гальмують або не впливають	Посилюють
• Фрукти й овочі • Рослинна олія • Цільнозернові злаки, хліб • Риба (особливо жирних сортів) • Морепродукти • Нежирне м'ясо та м'ясо птиці • Молочні продукти низької жирності	• Фаст-фуд • Вершкове масло, вершки • Копченості, консерви • Яйця (особливо жовток) • Субпродукти • Жирне м'ясо (свинина, баранина) • Ласощі, здоба

Одним з елементів харчування є вживання алкоголю. Його вплив на серцево-судинний ризик досить складний. Так, у невеликих дозах він стимулює синтез антиатерогенних ЛПВЩ, дещо знижуючи кардіоваскулярну смертність. Навпаки, зловживання алкоголем підвищує частоту серцево-судинних випадків (блок 13).

Блок 13. Критерії зловживання алкоголем

1 порція алкоголю («юніт») = 10 мл «чистого» етанолу
Чоловіки: >3 порцій щоденно
- горілка >75 мл/добу;
- вино >200 мл/добу;
- пиво >500 мл/добу.

Жінки: >2 порцій щоденно
- горілка >50 мл/добу;
- вино >130 мл/добу;
- пиво >330 мл/добу.

Хоча б 2 дні на тиждень повинні бути безалкогольними. Утримання від алкоголю впродовж певного часу з наступним прийомом усіх «пропущених» доз вважається алкогольним ексцесом.

Психосоціальні чинники

Порівняно з ефектом наведених ЧР, вплив психосоціальних чинників менш очевидний. Проте останніми роками їх інтенсивно вивчають. Встановлено, що вони обмежують прихильність пацієнта до лікування та перешкоджають зміні стилю життя. Також психосоціальні ЧР погіршують прогноз. Їх виявляють за допомогою розпитування або стандартизованих анкет (блок 14).

Блок 14. Основні психосоціальні чинники серцево-судинного ризику

- Низький соціально-економічний статус.
- Тривалий стрес (на робочому місці, в родинному середовищі).
- Соціальна ізоляція (відсутність соціальної підтримки).
- Депресія.
- Тривожність.
- Агресивність.
- Тип особистості D.

Тип особистості D характеризується двома стійкими рисами: 1) постійним відчуванням негативних емоцій («я часто буваю нещасним»); 2) небажанням їх розкривати («я закрита людина»).

«Нові» біохімічні ЧР відображають запальний і тромбогенний статус організму. Ані вони, ані генетичні маркери не потребують рутинного визначення.

Розпізнавання уражень серця та судин

Маніфестні ураження серця і судин діагностують за відповідними критеріями. Ознаки субклінічних уражень серцево-судинної системи обговорюватимуться в публікації, присвяченій АГ. План стандартного обстеження, яке дозволяє вивчити профіль серцево-судинного ризику, наведено в таблиці 5.

Оцінка сумарного серцево-судинного ризику

Як правило, у людини є декілька ЧР. Вплив кожного з них звичайно є невеликим. Однак, потенціюючи один одного, вони сприяють дестабілізації фіброатером, в тому числі гемодинамічно незначущих, тобто безсимптомних. Це може спричинити навіть у людей на вигляд здорових раптову смерть, гострий коронарний синдром або ішемічний інсульт. За наявності уражень серця і судин, особливо маніфестних, ризик виникнення гострих станів суттєво підвищується. Отже, комплексна оцінка ЧР дозволяє визначити віддалений прогноз, зокрема, ризик раптової коронарної смерті або смерті від гострого інфаркту міокарда та інсульту впродовж найближчих 10 років (табл. 6).

Таблиця 6. Градація сумарного серцево-судинного ризику

Категорія ризику	10-річний ризик смерті
Низький	≤1%
Помірний	2-4%
Високий	5-9%
Дуже високий	≥10%

Послідовність оцінки загального серцево-судинного ризику наведено на рисунку 3.

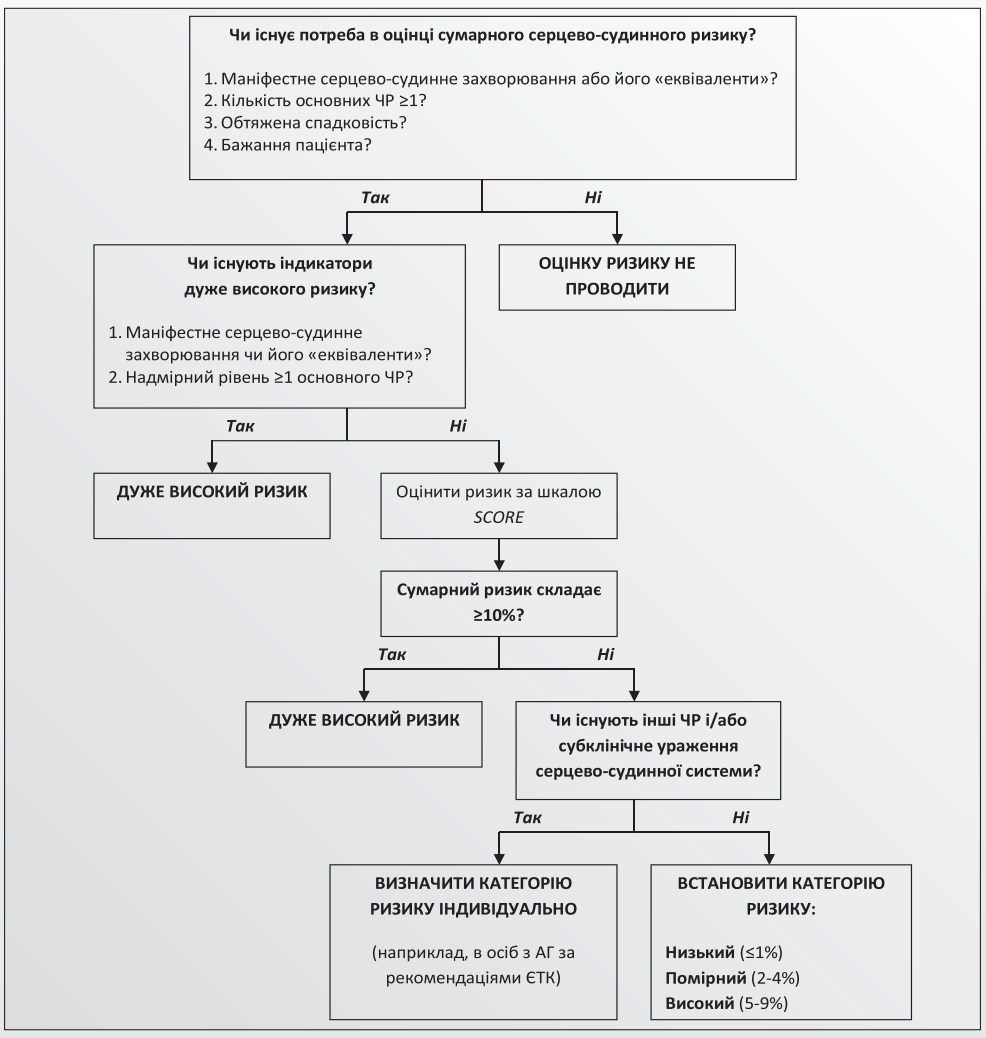


Рис. 3. Алгоритм оцінки сумарного серцево-судинного ризику

Таблиця 5. План обстеження хворого, в якого вивчають профіль серцево-судинного ризику

Метод обстеження	Аспект, що вивчається	Коментар
Розпитування	Наявність хронічного захворювання	Перенесений гострий інфаркт міокарда, стенокардія напруження, раптова смерть, інсульт, хронічна оклюзія периферійних артерій, ЦД, хронічна хвороба нирок
	Родинний анамнез	Рання поява ≥1 основного ЧР або передчасний розвиток серцево-судинного захворювання у близького родича
	Тютюнопаління	≥1 цигарка щоденно
	Особливості дієти	Щоденне вживання <5 «порцій» фруктів/овочів, надлишковий калораж раціону з превалюванням «проатерогенних» продуктів. Уживання алкогольних напоїв у кількості (при перерахуванні на «чистий» етанол) >30 г/добу (ч) і >20 г/добу (ж)
	Рухова активність	Щоденна ходьба <3 км/добу або фізична активність помірної інтенсивності <30 хв
	Соціальний статус	Низький, самітність
Фізикальне	Зріст	ІМТ ≥25,0 кг/м^2
	Маса тіла	
	Окружність талії	≥102 см (ч) і ≥88 см (ж)
	Частота дихання	Тахіпное
	Серцевий ритм	Бради-, тахікардія, аритмія
	АТ	≥140/90 мм рт. ст.
	Аускультація легень і серця	Застійні явища в легенях, зміни тонів і/або шуми в серці
	Пульс на стопах	Ослаблення/відсутність
	Фундоскопія	За тяжкої АГ – набряк диска зорового нерва, геморагії в сітківці
Лабораторне	Плазмова глюкоза	>6,0 ммоль/л
	Сироватковий креатинін	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <90 мл/хв/1,73 м^2
	Сироватковий ЗХС	≥5,0 ммоль/л
	Сироватковий ХС ЛПНЩ	≥3,0 ммоль/л
	Сироватковий ХС ЛПВЩ	<1,0 ммоль/л (ч) і <1,2 ммоль/л (ж)
	Сироваткові ТГ	≥1,7 ммоль/л
	Мікроальбумінурія	30-300 мг/добу (у хворих на ЦД)
	Протеїнурія	При ЦД і/або хронічній хворобі нирок
	Глюкозурія	При ЦД
Інструментальне	Електрокардіографія	При підозрі на серцево-судинну патологію – ішемічні зміни, ознаки перенесеного інфаркту міокарда, серцеві аритмії/порушення провідності, гіпертрофія камер серця
	Електрокардіографія з навантажувальним тестуванням	При підозрі на стенокардію напруження – ішемічні зміни
	Ехокардіографія	При АГ (особливо у молодих осіб, а також за високого рівня АТ) – гіпертрофія/дилатація лівих камер серця
	Ультразвукове дослідження артерій еластичного типу	При АГ/підозрі на серцево-судинну патологію – швидкість розповсюдження пульсової хвилі >12 м/с, товщина комплексу інтима-медія в загальних сонних артеріях >0,9 мм або фіброатерома, кісточково-плечовий індекс <0,9
Консультація вузьких спеціалістів	Огляд окуліста, невролога, ендокринолога, нефролога, ангіохірурга, кардіохірурга та ін.	За показаннями, при тяжкому перебігу серцево-судинного захворювання

Діагностика станів, які вказують на дуже високий серцево-судинний ризик

Відомо 3 категорії станів, наявність яких свідчить про виражений атеросклероз і дозволяє одразу констатувати дуже високий серцево-судинний ризик (блок 15).

Блок 15. Стани, які є індикатором дуже високого серцево-судинного ризику

- Маніфестні серцево-судинні захворювання (табл. 1).
- Асоційовані захворювання («еквіваленти» ІХС):
  – ЦД, особливо з мікроальбумінурією;
  – хронічна хвороба нирок 2-5 стадій;
  – уроджена дисліпідемія.
- Надмірний рівень хоча б одного з основних ЧР:
  – систолічний АТ ≥180/110 мм рт. ст.;
  – ЗХС ≥8,0 ммоль/л;
  – ХС ЛПНЩ ≥6,0 ммоль/л.

Оцінка ризику за шкалою SCORE

У безсимптомних осіб із помірно вираженими ЧР і віком ≥40 років категорія ризику не є очевидною. Між тим за станом здоров'я таких осіб визначають захворюваність і смертність в усій популяції. Для цього в Європі застосовують шкалу SCORE, яка існує в кількох варіантах, що враховують регіональні особливості. В Україні користуються варіантом для країн із високою серцево-судинною смертністю (рис. 4).

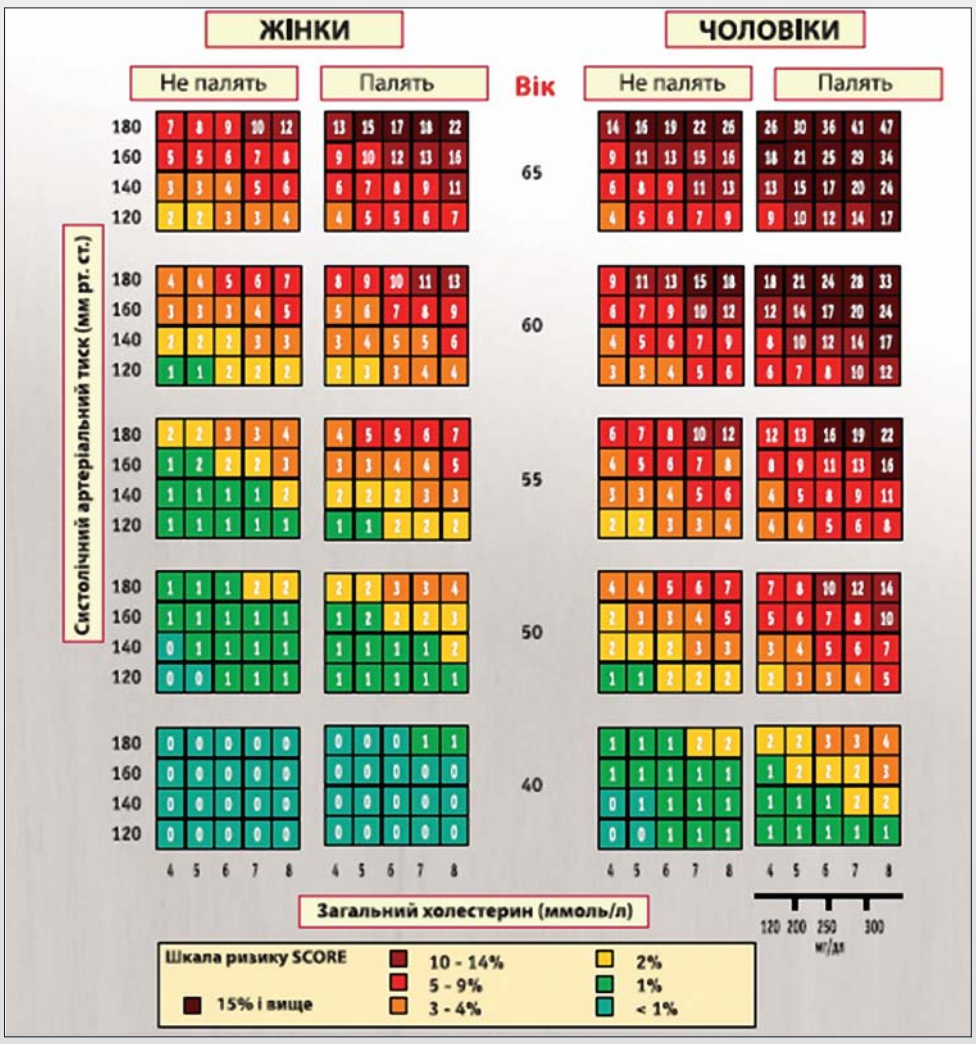


Рис. 4. Шкала SCORE (варіант для європейських країн з високою серцево-судинною смертністю)

Шкала SCORE передбачає аналіз п'яти ЧР – тих, що не модифікуються (стать і вік), та тих, що модифікуються (статус тютюнопаління, рівень АТ, концентрація ЗХС). Для полегшення сприйняття результатів у діаграмі використано кольорове маркування (за принципом світлофора): зелена зона (загрози немає) відповідає низькому ризику; жовта (увага!) – помірному; червона (небезпека!) – високому й дуже високому. Для більш детальної градації ризику використовують відтінки трьох основних кольорів.

Подальша оцінка ризику

Шкалою SCORE користуються для оцінки сумарного серцево-судинного ризику до детального обстеження пацієнта. На подальших етапах аналізують наявність інших ЧР і встановлюють, чи є субклінічні ураження серцево-судинної системи. При цьому обсяг діагностики залежить від можливостей лікувального закладу. Якщо за шкалою SCORE було констатовано низький, помірний або високий ризик, а пацієнт має також інші ЧР і/або субклінічні ураження серцево-судинної системи, рівень ризику треба підвищити. Прикладом такого комплексного підходу є формалізована оцінка сумарного серцево-судинного ризику, яку рекомендує Європейське товариство кардіологів (2012) в осіб з АГ (у наступній публікації).

Корекція сумарного серцево-судинного ризику

Мета корекції сумарного серцево-судинного ризику визначається його категорією. Низький ризик необхідно зберігати впродовж усього життя. При цьому орієнтиром має бути «код здоров'я» 0 – 3 – 5 – 140 – 5 – 3 – 0 (табл. 7), який усім людям бажано знати ще з дитинства.

Таблиця 7. «Код здоров'я»

Цифровий код	Характеристика
0	Відсутність тютюнопаління
3	Щоденна ходьба на ≥3 км/помірні фізичні навантаження ≥30 хв
5	Щоденне вживання ≥5 «одиниць» овочів або фруктів
140	Рівень систолічного АТ <140 мм рт. ст.
5	Концентрація сироваткового ЗХС <5 ммоль/л
3	Концентрація сироваткового ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л
0	Відсутність надмірної маси тіла/ожиріння та ЦД

Для пацієнтів категорій високого та дуже високого ризику (особливо за наявності серцево-судинного захворювання і/або ЦД) цільові рівні біологічних ЧР мають контролюватися жорсткіше (блок 16).

Блок 16. Цільові рівні основних чинників серцево-судинного ризику в осіб із високим і дуже високим ризиком

- АТ <130/80 мм рт. ст.
- Концентрація сироваткового ЗХС <4,5 ммоль/л, в окремих випадках <4,0 ммоль/л.
- Концентрація сироваткового ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л, в окремих випадках <1,8 ммоль/л.
- Концентрація плазмової глюкози натще <6,1 ммоль/л / глікозильованого гемоглобіну <6,5%.
- ІМТ <25 кг/м², окружність талії <102 см (ч) і <88 см (ж).

Сумарний серцево-судинний ризик коригують, змінюючи стиль життя, а в деяких випадках ще й призначаючи лікарські засоби.

Зміна стилю життя

В основі багатьох серцево-судинних ЧР лежать поведінкові особливості людини. Тому наріжним каменем корекції сумарного серцево-судинного ризику вважають зміну поведінки, тобто стилю життя (блок 17).

Блок 17. Головні напрямки у зміні стилю життя

- відмова від тютюнопаління;
- збільшення фізичної активності;
- корекція раціону харчування.

Загальні принципи

Існують 10 стратегічних правил, яких треба дотримуватися при консультуванні осіб, які бажають змінити стиль життя (блок 18).

Блок 18. Правила консультування осіб, що бажають змінити стиль життя

(Європейська настанова з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці, 2012).

- Створюйте атмосферу партнерства.
- Давайте поради всім пацієнтам, які мають підвищений серцево-судинний ризик, у тому числі маніфестне серцево-судинне захворювання.
- Допомагайте пацієнту зрозуміти зв'язок між його поведінкою і станом здоров'я.
- Допомагайте пацієнту усвідомити перешкоди, що заважають змінам поведінкових стереотипів.
- Збільшуйте прихильність пацієнта до вже досягнутих змін поведінкових стереотипів.
- Залучайте пацієнта до процесу розпізнавання ЧР і вибору тих із них, які модифікуватимуться в першу чергу.
- Використовуйте комплексний підхід, який, окрім того, зміцнюватиме бажання пацієнта змінити власні поведінкові стереотипи.
- Складайте план змін стилю життя.
- Якщо можливо, залучайте інших медичних працівників.
- На повторних прийомах контролюйте успіхи пацієнта.

Загалом, зміна стилю життя є досить складним процесом, упродовж якого пацієнт потребує підтримки, в тому числі психологічної (блок 19).

Блок 19. Як спілкуватися з особами, що змінюють стиль життя? – Поради

(Європейська настанова з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці, 2012).

- Для ефективної взаємодії проводьте з пацієнтом достатньо часу – значення мають навіть декілька додаткових хвилин.
- Ставтеся з повагою до точки зору пацієнта щодо природи його хвороби і ролі в її виникненні будь-яких чинників.
- Заохочуйте пацієнта розповідати про свої проблеми й страхи. Стимулюйте його самомотивацію до зміни поведінкових стереотипів. Підтримуйте віру пацієнта в успіх.
- Розмовляйте мовою пацієнта. Підтримуйте будь-яку його спробу поліпшити свій спосіб життя.
- Ставте питання, які допоможуть упевнитися в тому, що пацієнт правильно зрозумів ваші поради і зможе їх дотримуватися.
- Майте на увазі, що зміна навичок, які формувалися впродовж усього життя людини, є надскладним процесом. Тому поступові зміни стилю життя часто є більш стійкими, ніж швидкі зміни.
- Не забувайте, що багато людей, які змінюють свій стиль життя, мають потребу у підтримці впродовж тривалого часу.
- Впевнитися в тому, що всі медичні працівники, які беруть участь у профілактичних програмах, надають пацієнту адекватну інформацію.

Відмова від тютюнопаління

Усі курці потребують професійного консультування, мета якого полягає у допомозі пацієнту повністю відмовитися від будь-якої форми тютюнопаління (табл. 8).

В окремих випадках, особливо за високого ступеня нікотинової залежності, призначають нікотинозамісну терапію.

Докладніше про тактику боротьби з тютюнопалінням – в одній із наступних публікацій.

Продовження на стор. 38.

К.А. Бобришев, д.м.н., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, м. Красний Лиман

Сумарний серцево-судинний ризик

Продовження. Початок на стор. 34.

Таблиця 8. Принципи профілактичної роботи з курцем (модифікований алгоритм ВООЗ «5А»)

Принцип	«Дешифратор»	Характеристика
A1 – ASK	• ЗАПИТАЙТЕ про паління	• Систематично, користуючись будь-якою можливістю, виявляйте курців
A2 – ADVICE	• ПОРАДЬТЕ кинути	• Чітко та категорично рекомендуйте відмовитися від паління
A3 – ASSESS	• ОЦІНІТЬ залежність	• Визначте рівень нікотинової залежності й ступінь готовності відмовитися від паління
A4 – ASSIST	• ДОПОМОЖІТЬ кинути	• Разом із пацієнтом розробіть план відмови від паління, який передбачає консультування, поведінкові підходи, нікотинозамісну та медикаментозну терапію
A5 – ARRANGE	• ПРИЗНАЧТЕ зустріч	• Складіть розклад наступних візитів

Збільшення фізичної активності

Систематична рухова активність і/або аеробні вправи сприяють зниженню серцево-судинної смертності (блок 20).

Блок 20. Критерії адекватності фізичних навантажень.

- Інтенсивність – як правило, помірна (досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень). У здорових тренованих осіб допускається висока, а при малорухливому стилі життя – мала (на перших етапах);
- Тривалість – щотижнево 2,5-5,0 год (при помірній інтенсивності) або 1,0-2,5 год (при високій інтенсивності);
- Кратність – 4-5 разів на тиждень;
- Виконання – з перервами (тривалість кожного підходу ≥10 хв).

Пацієнт, який збирається збільшити фізичну активність, має отримати низку загальних рекомендацій (блок 21).

Блок 21. Що має знати пацієнт, який потребує збільшення фізичної активності? – Поради

- Щоденне виконання 30-хвилинних фізичних навантажень помірної інтенсивності знижує серцево-судинний ризик, зменшує масу тіла, поліпшує самопочуття.
- Для здоров'я корисне БУДЬ-ЯКЕ збільшення рухової активності: невеликі фізичні навантаження також підвищують ефективність інших заходів, що модифікують стиль життя.
- Навіть на робочому місці існують умови для збільшення рухової активності (наприклад, ходіння по сходах як альтернатива їзді в ліфті).
- Корисно обирати той вид рухової активності, який забезпечує максимальне задоволення.
- Залучання родичів або друзів збільшує мотивацію до фізичних вправ.
- Постійний контакт із лікарем, який консультує й надає моральну підтримку, допомагає зберегти належну рухову активність упродовж тривалого часу.

Корекція раціону харчування

Раціон здорового харчування має відповідати певним принципам і при цьому враховувати традиції національної кухні (блок 22).

Блок 22. Принципи здорового харчування

(Європейська настанова з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці, 2012, з доповненнями)

- Бажаний різноманітний раціон.
- Енергетична цінність раціону має відповідати енерговитратам, аби виключити ожиріння.
- Насичені жирні кислоти треба замінювати поліненасиченими (рослинною олією замість вершкового масла). Частка насичених жирних кислот має становити <10% від загальної енергетичної цінності раціону.
- Вживання продуктів, що містять трансненасичені жирні кислоти, необхідно гранично мінімізувати. При готуванні їжі їх бажано не використовувати взагалі. Частка трансненасичених жирних кислот природного походження має становити <1% від загальної енергетичної цінності раціону.
- Добове вживання солі треба знизити до <5 г: виключити досолювання готової їжі, не солити їжу при її готуванні, включати до раціону лише несолоні продукти – свіжі або заморожені.
- Добове вживання харчових волокон, які містяться у цільнозернових злаках, фруктах й овочах, має становити 30-45 г.
- Добове вживання овочів і фруктів має становити по 200 г (по 2-3 «одиниці»).
- Рибу до раціону треба включати хоча б двічі на тиждень, причому хоча б один раз це має бути риба жирних сортів.
- Добове вживання алкогольних напоїв треба обмежити 2 «юнітами» (ч) і 1 «юнітом» (ж).

Якщо вдається дотримуватися наведених принципів здорового харчування, необхідність у будь-яких харчових добавках відсутня.

Усім вимогам відповідають два загальновідомі раціони – середземноморський і DASH. За рішенням ЮНЕСКО (2010), середземноморську дієту віднесено до нематеріальної культурної спадщини людства.

У вітчизняних умовах реалізувати принципи здорового харчування можна за допомогою «моделі тарілки» (блок 23).

Блок 23. Як користуватися «моделлю тарілки»? – Поради

- Десертну тарілку діаметром 22-24 см розділити подумки навпіл, а далі одну з цих половин поділити ще на дві чверті
- Половина тарілки – для овочів і коренеплодів (клітковина/вітаміни), причому картоплю до них не включати. Оптимальна кількість – 3 бульби (1 середня + 2 маленьких) або 6 жмень.
- Одна чверть тарілки – для гарніру (складні вуглеводи): необроблені крупи (гречка, ячмінь), картопля, макарони, хліб із борошна грубого помелу. Оптимальна кількість – 100-150 г, або 3/4 склянки.
- Друга чверть тарілки – для білкових продуктів («білок»): нежирні сорти м'яса, м'ясо птиці (без шкірки), яйця, жирні сорти риби, морепродукти, боби, сочевиця, вироби із сої. Оптимальна кількість м'яса – 80-100 г або об'єм стандартної колоди гральних карт.
- Черговість прийняття їжі: спочатку овочі та коренеплоди, далі гарнір, наприкінці білкові продукти.
- «Моделлю тарілки» треба користуватися тричі на день, для кожного основного прийому їжі. Між основними прийомами можливий другий сніданок і полуденок (сир/кефір/йогурт + фрукт).

Особам із дуже високим серцево-судинним ризиком бажано проконсультуватися з дієтологом.

Поведінкова корекція

Аби подолати психосоціальні бар'єри, які заважають змінити стиль життя, треба психологічно підтримувати пацієнта. Окрім того, використовують медичні освітні програми й когнітивно-поведінкову психотерапію (наприклад, мотивуючу співбесіду). Іноді до роботи з пацієнтом залучають психолога. За наявності депресії, тривожності й агресивності може виникнути потреба у психотропних засобах, які коригують емоційні розлади та поліпшують якість життя.

Лікарська терапія

Модифікація поведінкових ЧР, тобто зміна стилю життя, сприяє корекції біологічних ЧР – АГ, дисліпідемії, предіабету/ЦД, підвищеної маси тіла. Якщо немедикаментозна корекція не дозволяє досягти цільових значень відповідних показників, додатково призначають лікарську терапію.

Артеріальна гіпертензія

Принципи лікувальної тактики при АГ розглядатимуться у наступній публікації.

Дисліпідемія

Вибір гіполіпідемічного засобу залежить від варіанта дисліпідемії (табл. 9).

Таблиця 9. Принцип вибору гіполіпідемічного засобу

Дисліпідемія	Засіб
Гіперхолестеринемія	Статин (симвастатин, аторвастатин, розувастатин)
Змішана дисліпідемія	Статин ± фібрат (гемфіброзил, фенофібрат)
Гіпертригліцеридемія	Статин і/або фібрат

У більшості випадків пацієнти потребують корекції гіперхолестеринемії. При цьому тактика гіполіпідемічної терапії залежить від категорії серцево-судинного ризику (табл. 10).

Таблиця 10. Корекція ліпідного профілю в пацієнтів із різними категоріями серцево-судинного ризику

Категорія ризику	Тактика	Критерії ефективності
Низький/ помірний	Зміна стилю життя + Періодичні повторні огляди	ЗХС <5,0 ммоль/л ХС ЛПНЩ <3,0 ммоль/л
Високий	Зміна стилю життя + Повторний огляд через 3 міс. Якщо цільових рівнів ліпідів досягти не вдалося, показаний прийом статинів	ЗХС <4,5 ммоль/л ХС ЛПНЩ <2,5 ммоль/л Сумарний ризик <5%
Дуже високий	Зміна стилю життя + Жорсткий контроль над біологічними ЧР + Статини незалежно від початкових показників ліпідного профілю	ЗХС <4,0 ммоль/л ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л або на ≥50% нижче від початкового рівня Сумарний ризик <5%

Отже, доза статинів залежить від цільових рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ і сумарного ризику. Згідно з іншим підходом, стартова доза статинів переважно визначається вихідним сумарним ризиком. Якщо його значення становить <7%, призначають гіполіпідемічну терапію помірної інтенсивності, тобто невеликі дози препарату (наприклад, 10-20 мг/добу аторвастатину). Сумарний ризик ≥7% вважають показанням до інтенсивної гіполіпідемічної терапії з прийомом статинів у великих дозах (наприклад, 40-80 мг/добу аторвастатину).

Цукровий діабет

Принципи лікувальної тактики при ЦД розглядатимуться в окремій публікації.

Підвищення маси тіла

Принципи лікувальної тактики при підвищеній масі тіла розглядатимуться в окремій публікації.

А.М. Фучко, внештатный городской терапевт управления здравоохранения Херсонского городского совета, врач высшей категории, заведующая дневным стационаром поликлиники № 1 коммунального учреждения «Херсонская городская клиническая больница им. Е.Е. Карабелеша»

Опыт применения препарата Розулип у пациентов с дислипидемией и наличием факторов сердечно-сосудистого риска

В современной медицине вопрос о необходимости применения препаратов группы статинов у пациентов с дислипидемиями, а также у пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска уже не является предметом обсуждения. Эта группа лекарственных средств давно и прочно вошла в перечень одних из самых назначаемых в мире. Еще в 2005 году были опубликованы данные, свидетельствующие о доказанной значительной эффективности статинов в снижении общей смертности – на 47%. Множество исследований в этой отрасли подтвердили важную роль препаратов указанной группы. Так, в масштабном исследовании JUPITER с участием 17 721 пациента терапия розувастатином в течение 1 года способствовала снижению риска СС-смерти, нефатального острого инфаркта миокарда, нефатального инсульта и острого коронарного синдрома на 44%, то есть почти в два раза.

Результаты метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований с использованием статинов с участием более 170 тыс. пациентов (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 2010), проведенного Объединенной группой исследователей лечения гиперхолестеринемий, указывают на 10% снижение смертности от всех причин и 20% уменьшение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Риск развития патологии коронарных сосудов уменьшался на 23%, а риск развития инсульта – на 17% на каждый 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) снижения уровня ХС ЛПНП. Пропорциональное уменьшение частоты развития больших СС-событий на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП было сходным во всех анализируемых подгруппах больных. Преимущества снижения уровня ХС ЛПНП были значительными уже в первый год лечения, а в последующие годы их выраженность только усиливалась. У пациентов, получавших статины, не наблюдалось увеличения риска смерти от каких-либо других специфических причин, включая онкологические заболевания.

В соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 2013) и рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) четко определены группы больных, которым показана терапия статинами. К ним, в частности, относятся все пациенты с диагностированным и клинически манифестирующим ССЗ. Упрощенную схему оценки степени риска можно представить следующим образом:

1. Пациенты:

- **с наличием ССЗ;**
- **страдающие сахарным диабетом (СД) 2 типа или СД 1 типа с микроальбуминурией;**
- **с очень высоким уровнем отдельных факторов риска;**
- **страдающие хронической болезнью почек автоматически относятся к группе ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО или ВЫСОКОГО риска развития ССЗ и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.**

2. У всех остальных пациентов для оценки общего риска развития ССЗ рекомендуется использование специальных систем, например SCORE, так как у многих людей имеются несколько факторов риска, сочетание которых определяет высокий риск развития патологии.

Таблица. Рекомендации по медикаментозной терапии гиперхолестеринемии

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Назначение статинов вплоть до максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозы для достижения целевого уровня показателей липидного обмена	I	A
Только в случае непереносимости статинов следует назначить секвестранты желчных кислот или никотиновую кислоту	IIa	B
Также в случае непереносимости статинов можно назначать ингибиторы всасывания холестерина в качестве средства монотерапии или в комбинации с секвестрантами желчных кислот либо никотиновой кислотой	IIb	C
Если целевых значений показателей липидного обмена достичь не удается, необходимо рассмотреть вопрос о возможности назначения статинов в комбинации с ингибиторами всасывания холестерина, секвестрантами желчных кислот или никотиновой кислотой	IIb	C

Естественно, в практике врача-терапевта ведение таких пациентов составляет основную часть амбулаторного приема. В современных клинических и экономических реалиях говорить о повсеместной лабораторной диагностике у таких больных точных уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП не приходится – это, к сожалению, пока что недостаточно распространенный элемент диагностического процесса. Однако при наличии диагностированного клинически проявляющегося заболевания СС-системы назначение статинов является одним из первых шагов терапии, направленной на снижение кардиоваскулярного риска даже без верификации уровня ЛПВП и ЛПНП. Причем только применение статинов имеет наивысший класс рекомендаций и наивысший уровень доказательств (табл.).

В нашей практике на амбулаторном приеме в распоряжении врача-терапевта имелся портативный прибор для быстрого измерения уровня общего холестерина (ОХС). Как известно, повышенное содержание холестерина в крови обусловливает развитие атеросклероза сосудов и ишемической болезни сердца (ИБС). Риск СС-осложнений, как было показано в Фрамингемском исследовании, возрастает в 5-6 раз при уровне ОХС >6,2 ммоль/л (>240 мг/дл). При так называемых пограничных значениях – 5,2-6,2 ммоль/л – необходимо дополнительно исследовать холестерин в комплексе с триглицеридами, ЛПВП и ЛПНП, поскольку риск развития атеросклеротических изменений в значительной степени зависит от соотношения различных фракций липопротеинов. Причем вышеприведенные уровни ОХС являются целевыми для здоровых людей. У пациентов группы риска (например, при наличии ССЗ) уровень ОХС не должен превышать 4,5 ммоль/л (ESC, 2013).

Как известно, путем диетических ограничений можно снизить уровень ОХС не более чем на 15%, поэтому необходимость назначения препарата группы статинов у пациентов с высоким уровнем ОХС является бесспорной.

Собственные данные

Нами проведено исследование клинической эффективности препарата Розулип у пациентов с наличием клинически выраженного ССЗ. Всего измерения выполнены у 109 больных. Чаще всего в качестве основного диагноза фигурировали ИБС (67 пациентов), гипертоническая болезнь II-III степени (38 обследованных); у значительного количества больных отмечено сочетание этих диагнозов. Практически все пациенты имели сопутствующие заболевания, чаще всего церебральный атеросклероз, сердечную недостаточность, СД 2 типа. Таким образом, всем больным было показано назначение препарата группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). 95 пациентам был назначен Розулип (розувастатин) в дозе 10 мг 1 раз в сутки, 14 пациентам (в связи с исходно очень высоким уровнем ОХС или более выраженным СС-риском) – Розулип 20 мг 1 раз в сутки.

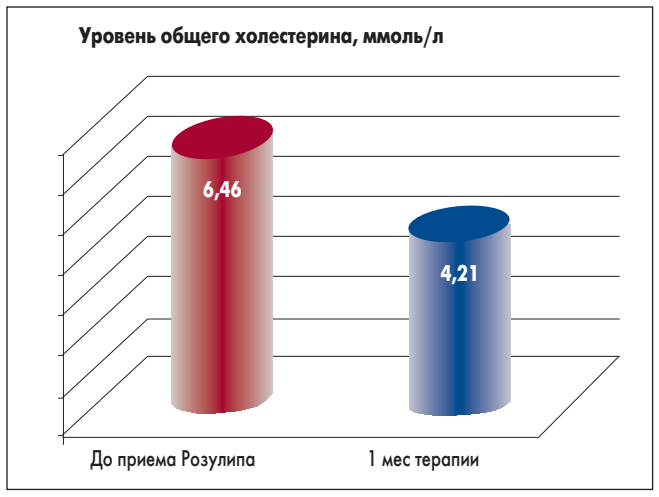


Рис. Снижение уровня ОХС на фоне лечения препаратом Розулип через 1 мес терапии

Через месяц производилось повторное измерение уровня ОХС.

За этот относительно короткий период у всех больных уровень ОХС снизился до <5 ммоль/л. Среднее значение до лечения Розулипом составляло 6,46 ммоль/л, через месяц терапии – 4,21 ммоль/л (рис.).

Таким образом, применение препарата Розулип (даже минимальной его дозировки) уже через 1 мес после начала лечения способствовало снижению уровня ОХС на 34% и достижению целевого уровня этого показателя у пациентов группы высокого кардиоваскулярного риска.

У всех обследованных больных отмечена удовлетворительная переносимость препарата Розулип; случаев отмены из-за развития побочных эффектов или непереносимости не наблюдалось.

Таким образом, в своей практике мы убедились в клинической эффективности препарата Розулип в отношении снижения уровня ОХС, которое, как известно, ассоциируется со значительным уменьшением кардиоваскулярного риска у пациентов с ССЗ, в первую очередь – у пациентов с ИБС и/или гипертонической болезнью II-III степени.

Л.Н. Бабий, д.м.н., профессор, отдел инфаркта миокарда и восстановительного лечения
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Возможности метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Благодаря разработке эффективных схем лечения в последние десятилетия удалось достичь значительных успехов в предотвращении сердечно-сосудистых событий, осложняющих течение ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее ежегодно в мире от сердечно-сосудистых осложнений умирают более 17,1 млн человек. Болезни сердца и сосудов в Украине занимают первое место по распространенности среди всех причин смертности – ежегодно от них умирают более 500 тыс. украинцев (а это почти 1370 человек ежедневно). В структуре общей смертности в Украине за последние 3 года заболевания сердечно-сосудистой системы составили 66%, в то время как в большинстве европейских стран этот показатель не превышает 50%.

Л.Н. Бабий

Оптимизации терапии ИБС в настоящее время уделяется огромное внимание. Результаты клинических исследований в области изучения ИБС позволили разработать рекомендации, в которых на сегодня суммированы все патогенетически обоснованные методы лечения этого заболевания, направленные не только на замедление атеросклеротического процесса и профилактику тромботических осложнений, но и на уменьшение ишемии и восстановление энергетического гомеостаза в миокарде.

Алгоритм лечения стабильной ИБС включает антитромбоцитарные препараты (аспирин), статины, блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (при наличии таких дополнительных показаний для их назначения, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка или сахарный диабет – СД – 2 типа). Важное место в ведении пациентов с ИБС занимает антиангинальная терапия. В руководстве по лечению ИБС Европейского общества кардиологов (2013) в качестве антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия рекомендованы β-блокаторы, блокатор If-тока и блокаторы кальциевых каналов, нитраты. Однако не всегда назначение указанных средств обеспечивает полный контроль над симптомами стенокардии, поэтому также рекомендуют использовать препараты, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах в условиях ишемии, – так называемые миокардиальные цитопротекторы.

! Среди представителей этого класса наиболее изученным и широко применяемым является триметазидин. Высокая эффективность этого препарата в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным и антиишемическим действием. Триметазидин, с одной стороны, перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность, а с другой – уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот. Под действием триметазидина в условиях дефицита кислорода восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования, увеличивается количество пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге обусловливает повышение продукции АТФ.

Механизм действия триметазидина связан с:

– ингибированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы, приводящим к снижению β-окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы;

– оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+};

– ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Эффекты триметазидина направлены на сохранение в кардиомиоцитах необходимого уровня АТФ, снижение внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция.

За счет протекторного действия триметазидина в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток обеспечивается снижение механической и эндотелиальной дисфункции, характерной для ишемии и сердечной недостаточности.

! Так как эффекты триметазидина не влияют на гемодинамику, его применение в отличие от использования традиционных антиангинальных лекарственных средств не приводит к увеличению риска развития артериальной гипотензии, брадикардии, нарушений проводимости и усугубления сердечной недостаточности, что позволяет рекомендовать данный препарат широкому кругу пациентов.

Сегодня во всем мире накоплен значительный клинический опыт применения триметазидина, свидетельствующий об эффективности препарата как у больных ИБС, так и у пациентов с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Интерес представляют данные метаанализов, суммирующих результаты проведенных рандомизированных клинических исследований. Так, M. Marzilli и W.W. Klein в 2003 г. опубликовали данные одного из наиболее крупных метаанализов, посвященных изучению эффективности триметазидина у кардиологических больных. Для анализа были отобраны рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, проведенные с 1985 по 2001 год, в которых использовался триметазидин. Было показано, что триметазидин, применявшийся в качестве дополнения к стандартной антиангинальной терапии, достоверно снижал частоту приступов стенокардии и повышал толерантность к физической нагрузке. При этом переносимость препарата была оценена как хорошая, а побочные эффекты отмечались крайне редко.

Кокрановский метаанализ (2005), включивший 23 клинических исследования с участием 1378 пациентов с ИБС, которые принимали триметазидин, показал значительное снижение частоты еженедельных эпизодов стенокардии, увеличение времени до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на ≥1 мм по сравнению с плацебо при нагрузочных тестах, что свидетельствует о лучшей переносимости физических нагрузок на фоне приема триметазидина.

! Триметазидин – метаболический препарат, который сегодня рекомендован Европейским обществом кардиологов для лечения ИБС. Особую ценность представляет форма МВ (модифицированного высвобождения), которая обеспечивает суточную концентрацию триметазидина в крови, защищая тем самым пациента от сердечно-сосудистых событий в «опасные» утренние часы, когда максимально высока их вероятность.

На отечественном рынке доступен триметазидин пролонгированного действия – препарат Тридуктан МВ (ООО «Фарма Старт», Украина).

С целью оценки клинической эффективности и переносимости Тридуктана МВ агентством МДМ был произведен анализ данных исследования КОМФОРТ (2015), включившего пациентов с ИБС, которым, по мнению врача, был необходим триметазидин. География проведения исследования – вся Украина (кроме Донецкой, Луганской областей и АР Крым). В исследовании приняли участие украинские терапевты и кардиологи, которые использовали Тридуктан МВ в своей повседневной практике.

Через месяц после назначения Тридуктана МВ врач предлагал пациентам ответить на ряд вопросов, оценивающих эффективность терапии и удовлетворенность больного последней.

Исследование проводили с помощью дневникового метода, при этом дневник наблюдения заполнялся врачом.

В исследовании приняли участие 41 691 пациент. Из них женщины составили 55,8%, мужчины – 44,2%. Возрастная структура выборки выглядела так: больные в возрасте до 40 лет составили 1,6%; 41-50 лет – 7,1%; 51-60 лет – 24,6%; 61-70 лет – 33,2%; 71-80 лет – 25,8%; лица старше 81 года – 7,7%.

Исследуемый препарат назначали в качестве дополнения к стандартной терапии ИБС в соответствии с клиническим протоколом.

Повторно обратились на прием 35 172 пациента. По результатам анкетирования больных, принимавших Тридуктан МВ, средняя оценка удовлетворенности лечением в целом составила 8,97 балла из 10 возможных. При этом удовлетворенность эффективностью лечения достигала в среднем 8,72 балла; переносимость препарата была оценена в среднем в 8,95 балла; удобство приема препарата оценено в среднем в 8,89 балла. Немаловажным для украинских пациентов является тот факт, что стоимость лечения также получила высокую оценку – 8,31 балла из 10 возможных (рис. 1).

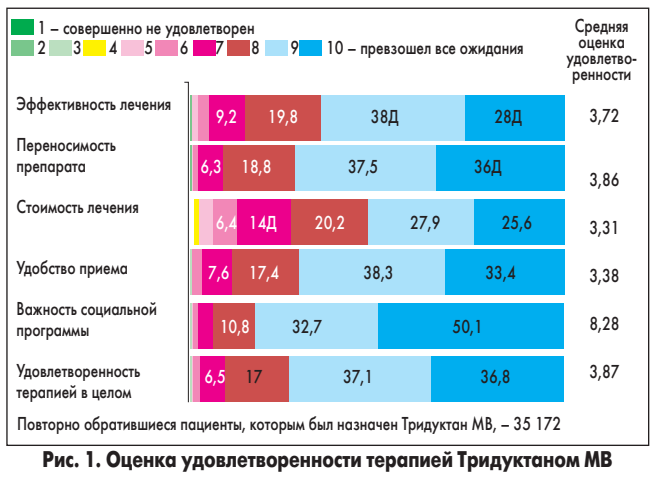


Рис. 1. Оценка удовлетворенности терапией Тридуктаном МВ

! Согласно выводам анализа исследования КОМФОРТ все повторно обратившиеся пациенты, получавшие терапию Тридуктаном МВ, независимо от возраста отмечали явное уменьшение количества приступов стенокардии в течение недели – в среднем удалось достичь снижения частоты приступов с 5,38 до 2,12 в неделю. При этом даже у пациентов старшей возрастной группы (71-80 лет и >81 года) уменьшение частоты приступов было значимым (несмотря на то что в этой категории подбор эффективной антиангинальной терапии всегда затруднен, а ответ на лечение зачастую недостаточен). На фоне терапии Тридуктаном МВ было достигнуто снижение частоты приступов с 5,79 до 2,32 у больных в возрасте 71-80 лет и с 5,91 до 2,39 приступа в неделю у пациентов старше 81 года (рис. 2).

По результатам терапии за истекший месяц, вернуться к приему триметазидина другого производителя (если больной ранее его принимал) согласились бы только 3,4% пациентов, в то время как почти 97% больных предпочли продолжить лечение препаратом Тридуктан МВ.

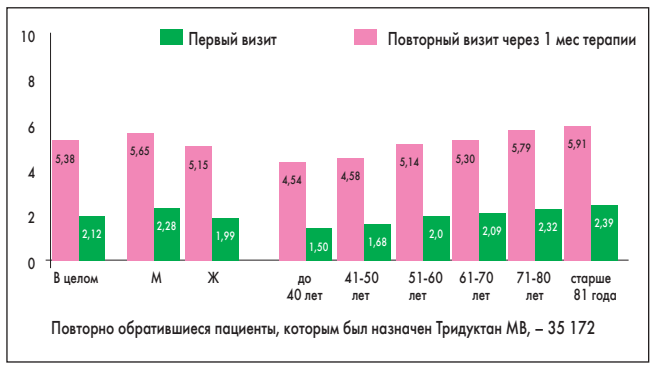


Рис. 2. Результаты терапии Тридуктаном МВ, количество приступов стенокардии в среднем

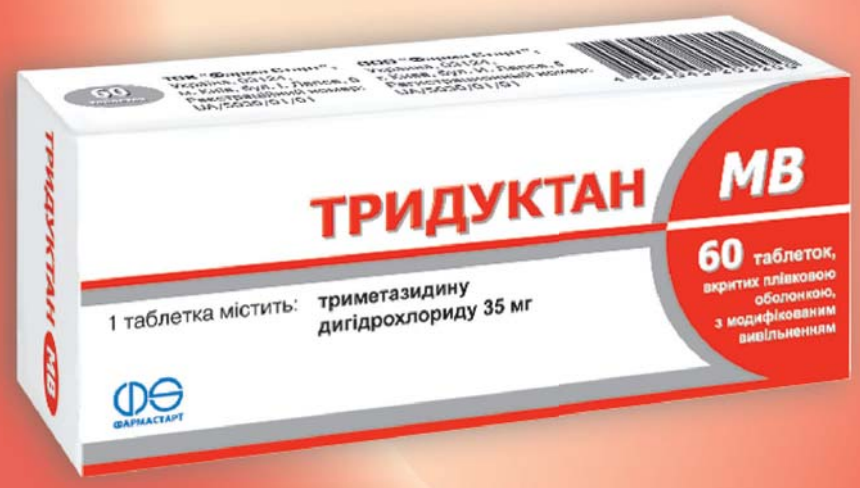
Таким образом, медикаментозная коррекция триметазидином ишемического сдвига метаболизма в кардиомиоцитах позволяет достичь явных клинических результатов: уменьшения частоты загрудинных болей, повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения систолической и диастолической функций левого желудочка.

Отечественный препарат триметазидина Тридуктан МВ продемонстрировал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость по мнению пациентов всех возрастных групп. Применение Тридуктана МВ благодаря его пролонгированному действию позволяет значительно улучшить контроль над симптомами ишемии как в дневное, так и в ночное время, обеспечивая защиту миокарда в ранние утренние часы.

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 плівковою 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). **Спосіб застосування та дози.** Тридуктан МВ приймають внутрішньо по 1 таблетці 2 рази на добу: вранці та ввечері, під час їди, 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, кропив'янка. **Застосування в період вагітності або годування груддю.** У зв'язку з відсутністю клінічних даних застосування препарату не рекомендується у період вагітності та годування груддю. Особливості застосування. Препарат не застосовується для купірування нападів стенокардії. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дотепер про взаємодію з іншими лікарськими засобами не повідомлялося. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації 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

ФАРМАСТАРТ

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

А.П. Кузьмина, д.м.н., профессор, кафедра терапии, кардиологии и семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Системные васкулиты: диагностический поиск в реальной клинической практике

А.П. Кузьмина

Системные васкулиты (СВ) представляют собой особую модель аутоиммунной патологии человека и являются полиорганными заболеваниями, при которых ранняя диагностика и лечение могут существенно улучшить их исход. Существующая номенклатура СВ снижает диагностические возможности на раннем этапе развития патологического процесса. Одним из ее ключевых аспектов, кроме определения и классификации, являются диагностические критерии СВ. Последние включают клинические проявления процесса, обусловленные определенными повреждениями органов. Раннее выявление СВ с помощью общепринятых диагностических критериев не представляется возможным, а, как известно, несвоевременная диагностика указанного заболевания приводит к необратимым повреждениям органов и систем.

Время от возникновения первых клинических проявлений до момента установления диагноза, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 12 мес. Поэтому на современном этапе развития ревматологии все шире обсуждаются вопросы разработки определений и критериев СВ.

Трудности диагностики СВ обусловлены:

• на ранних стадиях болезни – неотчетливо выраженной системностью поражения;

• в развернутый период заболевания – калейдоскопической сменой симптомов и синдромов;

• общностью патогенеза (нарушение иммунного гомеостаза с неконтролируемой выработкой аутоантител, образованием иммунных комплексов, циркулирующих в кровяном русле и фиксирующихся в стенке сосудов с развитием тяжелой воспалительной реакции);

• многосистемностью поражения и разнообразием проявлений васкулита (суставы, кожа, внутренние органы);

• необоснованным назначением препаратов при проявлениях интоксикационного синдрома, особенно антибиотиков и сульфаниламидов, нередко приводящих к прогрессированию процесса;

• отсутствием необходимого материального обеспечения для использования современных методов иммунологического исследования;

• волнообразным характером течения с периодами активности воспалительного процесса и периодами ремиссии, отсутствием яркой клинической картины поражения артериального русла в дебюте, которые приводят к поздней диагностике.

Распространенность СВ составляет 0,4-14 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно диагностируется около 100 новых случаев на 1 млн населения. Отдельные формы васкулитов встречаются в определенных возрастных группах. В первые 5 лет заболевания умирают до 40% пациентов, а при отдельных формах васкулитов летальность в течение первого года достигает 80%. Улучшению исхода патологического процесса способствует ранняя диагностика.

Исследования эпидемиологии СВ проведены в Канаде и США. Этиология большинства первичных СВ неизвестна. Предполагается, что практически любые инфекционные агенты способны вызвать воспалительные реакции в сосудах различного калибра (Е.Л. Насонов, 2010). Основной патогенетический механизм СВ – активация клеточного иммунитета – характеризуется преобладанием Th1-типа иммунного ответа (интерлейкин (IL) 2, γ-интерферон), гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, образованием гранулем, инфильтрацией Т-лимфоцитами и макрофагами сосудистой стенки. Не менее важное звено в патогенезе СВ связано с активацией гуморального иммунитета и проявляется гиперпродукцией широкого спектра аутоантител. Фактор некроза опухоли является одним из ключевых провоспалительных цитокинов в системе иммунопатологических реакций СВ (W.K. Han, 2003). IL-6 – чувствительный маркер воспаления при СВ. Концентрация IL-6 является отражением истинной активности СВ при гранулематозе с полиангиитом (GCA) и нормальными показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Нормальный уровень IL-6 у пациентов с сохраняющейся клинической картиной артериита может свидетельствовать в пользу ишемического, но не воспалительного варианта васкулита. У больных с криофибриногенемической васкулопатией в сочетании с нормальными острофазовыми показателями определение уровня IL-6 способствует правильному выбору дальнейшей лечебной тактики (в случае обнаружения повышенного уровня IL-6 целесообразно обсуждать вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии). Ценность определения уровня IL-6 возрастает в комплексе с измерением уровня сывороточных металлопротеиназ (высоко специфичный метод) при установлении активности СВ (В.И. Мазуров, А.М. Лила, 2004).

Первый этап диагностики системных васкулитов

На первом этапе диагностики осуществляется выявление клинических симптомов и синдромов, позволяющих предположить наличие данного заболевания. Симптомы могут быть результатом прямого повреждения кровеносных сосудов и непрямого поражения тканей внутренних органов и систем. Выраженность клинических проявлений и прогноз при различных формах СВ зависят как от характера иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке, так и от типа, калибра и локализации пораженных сосудов, течения и тяжести сопутствующих воспалительных и склеротических изменений тканей (В.Н. Коваленко и соавт., 2014; F. Wink, P.M. Houtman, T.L. Jansen, 2010). Воспаление обусловливает возникновение общеклинических симптомов васкулита, таких как лихорадка, озноб, общая слабость, миалгии, потеря массы тела.

К наиболее частым клиническим проявлениям СВ относятся поражения кожных покровов и слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек и опорно-двигательного аппарата.

Синдром поражения кожных покровов (мелких сосудов) в 75% случаев ассоциируется с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом (EGPA), в 25% – с узелковым полиангиитом (PAN), в 80% – с микроскопическим полиангиитом (MPA), в 100% – с IgA-ассоциированным васкулитом, васкулитом Мишера-Шторка, болезнью Шамберга, пурпурой Майокки. При поражении средних сосудов кожные симптомы возникают в 35% случаев при EGPA, в 50% – при гранулематозе с полиангиитом (GPA) и проявляются васкулитной пурпурой, сетчатым ливедо, подкожными узелками, крапивницей, эритемой и некрозами (дигитальной гангреной). При GPA поражение кожи в виде язвенно-геморрагических высыпаний на конечностях чаще наблюдается в первый год заболевания, чем при рецидиве.

Синдром поражения респираторной системы ассоциирован в первую очередь с такими СВ, как гранулематоз с полиангиитом – GPA (85% случаев), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – EGPA (70%), эссенциальный криоглобулинемический васкулит (15%), системный капиллярит – синдром Гудпасчера. Основными проявлениями синдрома поражения респираторной системы в случае EGPA являются нарастающая гиперактивность бронхов с развитием тяжелой бронхиальной астмы, появление бронхоэктазов, возникновение легочных инфильтратов (70%), развитие некротизирующего легочного васкулита и гранулем, реже – эозинофильного плеврита, иногда – медиастинального лимфаденита. При GPA легкие поражаются в дебюте болезни в 50% случаев, а в развернутой стадии – в 85%. Серьезной проблемой являются случаи бессимптомного поражения легких. Устанавливается обструктивный, реже – рестриктивный тип вентиляционной недостаточности (легочный фиброз). Клиническими эквивалентами гранулематозного воспаления являются: стойкие инфильтраты и узлы в легких с участками деструкции и образованием полостей, стенозирующий эндобронхит, подскладочная гранулема гортани и трахеи, язвенно-некротический ринит с формированием перфорации носовой перегородки, деструктивный синусит или пансинусит, псевдотуморозное образование в орбите. Кровохарканье чаще развивается в дебюте поражения легких, чем при обострении. В то же время формирование в легочной ткани полостей отмечается одинаково часто как в первый год болезни, так и при рецидивировании, что требует исключения инфекционных процессов (туберкулез, септическая эмболия, грибковые поражения и т.п.). Поражение легких при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите носит в большей степени инфекционный характер.

У пациентов с легочным васкулитом описаны случаи развития легочной гипертензии (30-50%), альвеолита и бронхиальной астмы (рис. 1).

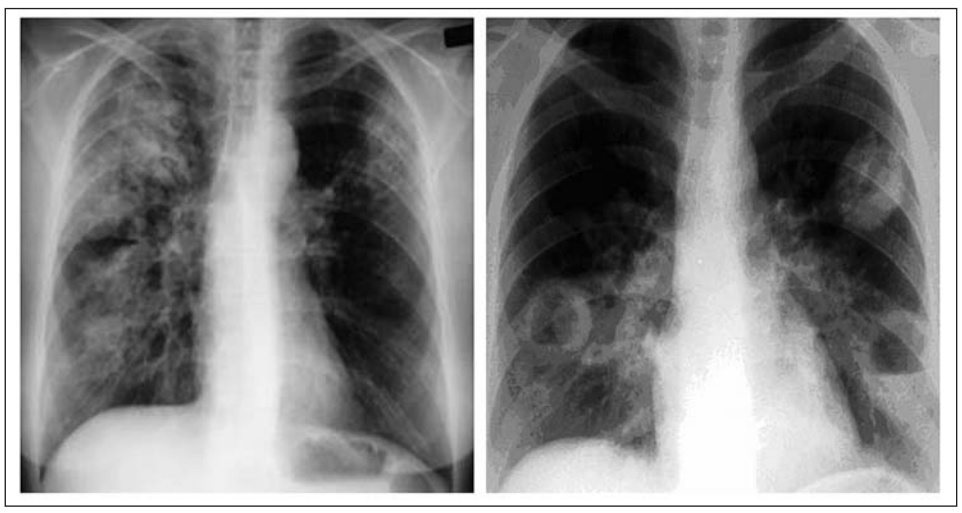


Рис. 1. Легочные инфильтраты при гранулематозе с полиангиитом (слева) и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (справа)

Целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух и легких является необходимым, поскольку даже выраженные изменения и тяжелые поражения (множественные инфильтраты и деструкции) могут протекать бессимптомно (отсутствие кашля, одышки, аускультативных проявлений и т.п.).

Синдром поражения сердечно-сосудистой системы ассоциирован с неспецифическим аортоартериитом (НАА) (90%), гигантоклеточным артериитом (ГКА), узелковым полиангиитом (PAN) (40%), эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (EGPA) и гранулематозом с полиангиитом (GPA) (10%). При НАА доминирует поражение аорты. Так, дилатация восходящего отдела аорты обусловливает развитие аортальной регургитации, аортит может сопровождаться деструкцией русла коронарной артерии (чаще левой), а при наличии патологического процесса в дуге аорты и/или ее ветвях возможны также изменения дистальных отделов коронарных артерий (9-80% случаев). Кардиалгия, стенокардия при НАА, как правило, не сопровождаются типичными электрокардиографическими (ЭКГ) и ангиографическими изменениями. Описаны случаи развития тромбоза полостей сердца и коронарных сосудов, формирования аневризм (9-80% случаев).

У пациентов с НАА возникновению сердечной недостаточности (СН) способствуют ишемия миокарда, миокардит и дилатационная кардиомиопатия (25-35% случаев). Артериальная гипертензия (АГ) является следствием стенозов почечных артерий, аортальной регургитации, церебральной ишемии, снижения эластичности сосудов и нарушения функции барорецепторов.

Для определения степени тяжести АГ в тех случаях, когда измерение уровня артериального давления (АД) на верхних конечностях не предоставляет достоверных результатов, может быть рекомендован расчет уровня систолического артериального давления (САД) с помощью формулы:

$$САД_{верхняя\ конечность} = (САД_{нижняя\ конечность} - 36)/0{,}87 \text{ мм рт. ст.}$$

Осложнениями ГКА вследствие гранулематозного поражения венечных сосудов (артериита) являются инфаркт миокарда и недостаточность аортального клапана.

При СВ возможно развитие острого или хронического перикардита (27%), аритмий (19%). Примером является MLN-синдром (болезнь Кавасаки), основным проявлением которого у 50% пациентов являются кардиоваскулярные поражения. Острая фаза болезни сопровождается типичным миокардитом (80%), который проявляется тахикардией, нарушениями проводимости, кардиомегалией, ритмом галопа, а в отдельных случаях – развитием острой СН. Аналогичные изменения свойственны и болезни Бехчета (Е.Л. Насонов, 2011).

Новым маркером повреждения коронарных сосудов (коронарный васкулит) при СВ является острофазовый белок пентраксин-3 (Ptx3). Первое исследование было проведено при болезни Кавасаки с применением внутривенных иммуноглобулинов – ВВИГ (изучались случаи резистентных к ВВИГ вариантов). Установлено, что концентрация Ptx3 в сыворотке крови значительно повышается в острой фазе заболевания (в фазе рецидива повышается всегда) и снижается после введения иммуноглобулина. До 30% больных с васкулитами не реагируют на введение ВВИГ, что обусловливает у них развитие – аневризм, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Повышение уровня Ptx3 при системных васкулитах свидетельствует о наличии воспалительного процесса в сосудистой сети. Ptx3 – информативный биомаркер будущих сердечно-сосудистых событий. Функциональное состояние периферического сосудистого русла при СВ характеризуется, помимо нарушения общей вазорегулирующей реактивности, снижением влияний сосудистого эндотелия. Это приводит к нарушению гемодинамики периферических сосудов, что сопровождается включением и последующим истощением компенсаторных механизмов. Характерные типы нарушения реактивности периферического сосудистого русла у больных СВ зависят от нозологической принадлежности васкулита, специфических особенностей патологического процесса, активности воспалительного процесса и длительности заболевания. Изменения реактивности периферического сосудистого русла являются отражением процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы на всех ее уровнях и первоначально носят компенсаторный характер. Ремоделирование сосудов происходит как за счет изменения внутреннего диаметра артерий, так и за счет утолщения сосудистой стенки. Оцениваются ранние престенотические изменения, концентрическое утолщение, изменения внутреннего диаметра сосудов общей сонной и позвоночной артерий, в том числе в ответ на проводимую терапию (определяемые с помощью мультиспиральной КТ).

При системном гранулематозном поражении крупных сосудов (аорты и ее основных ветвей), характерном для НАА, фиброзные изменения интимы и адвентиции (90%) приводят к развитию сегментарных стенозов и окклюзий сосудов с вовлечением нескольких сосудистых стволов. В 30% случаев определяется постстенотическая дилатация сосудов, а в 15% – формируются аневризмы. Клинические проявления (синдром обкрадывания) в определенной степени зависят от анатомического типа НАА. При I типе наблюдаются изменения со стороны дуги аорты и ее ветвей (одновременное поражение сонных и подключичных артерий); при II типе – изолированное поражение грудного и/или брюшного отделов аорты и их ветвей; при III типе – сочетание патологического процесса в дуге аорты и/или ее ветвей с изменениями грудного и/или брюшного ее отделов; при IV типе – поражение основного ствола легочной артерии и ее ветвей (изолированное или объединенное с первыми тремя типами). Поражение сосудов происходит в начале острой фазы (лихорадка, головная боль, потеря зрения, миалгии, артралгии), зависит от длительности фазы воспаления (боли в сосудах, нарушение чувствительности, каротидиния) и в хронической фазе завершается сосудистым фиброзом, дегенерацией, образованием аневризм.

Синдром поражения желудочно-кишечного тракта в 30% случаев ассоциирован с узелковым полиангиитом (PAN), в 30% – с НАА, в 10% – с гиперсенситивным васкулитом, в 12% – с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (EGPA) и в 10% – с гранулематозом с полиангиитом (GPA), в 15% – с болезнью Бехчета. При некротизирующих васкулитах можно наблюдать ярко выраженные интерстициальные поражения желудочно-кишечного тракта с развитием желудочно-кишечных перфораций. Абдоминальный синдром проявляется в виде гастродуоденита, острого и хронического панкреатита, сосудистых поражений печени с развитием инфаркта печени, гематом (реже – кист печени), язвенным поражением кишечника и кровотечениями. Формирование аневризм представлено на рисунке 2.

Рис. 2. Аневризмы мезентериального сосудистого русла у больного с некротизирующим васкулитом

Синдром поражения почек ассоциирован с микроскопическим полиангиитом (30%) с возникновением быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ранним развитием почечной недостаточности (без гипертензии в отличие от узелкового полиангиита), очагового гломерулонефрита с микрогематурией. Различные варианты гломерулонефрита ассоциированы с эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом, эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, неспецифическим аортоартериитом. При гранулематозе и полиангиите в дебюте болезни у 18% пациентов отмечается гломерулонефрит, в дальнейшем эта цифра увеличивается до 85%. При НАА развиваются стенозы почечных артерий (рис. 3).

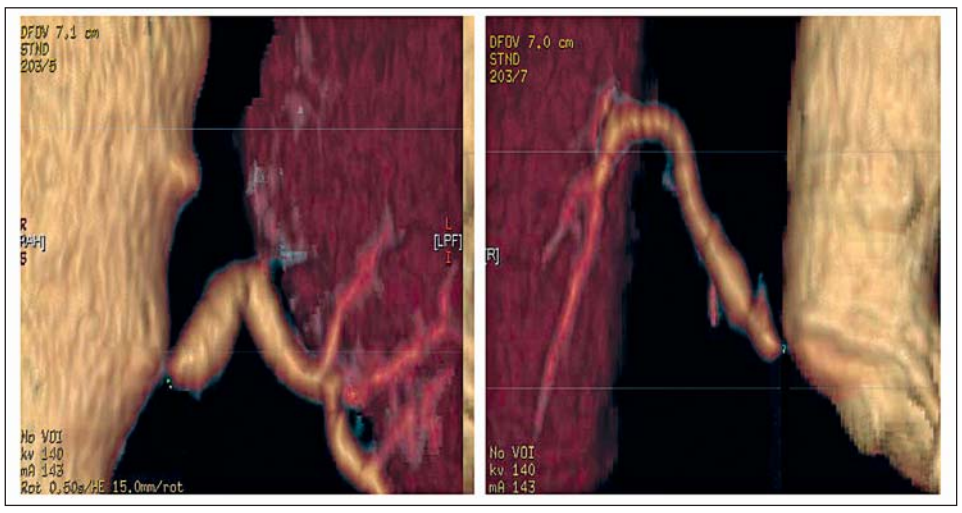


Рис. 3. Стеноз ренальной артерии (пациент М., 37 лет) при НАА

Синдром поражения периферической нервной системы ассоциирован с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (EGPA) (10%), узелковым и микроскопическим полиангиитом (PAN) (полинейропатия – 50-75%, моторные сенсорные расстройства нижних конечностей, синдром Гийена-Барре), гранулематозом с полиангиитом (GPA) (дистальная полинейропатия – 50%), НАА (симметричная полинейропатия и энцефалополиневрит – 30%), эссенциальным криоглобулинемическим васкулитом (мононеврит). Поражение центральной нервной системы проявляется энцефалопатией, гиперкинетическим синдромом, особенно выраженными при гранулематозном полиангиите и НАА (30%).

Второй этап диагностики системных васкулитов

Предусматривается исключение других процессов, которые имитируют первичный СВ (фиброзно-мышечная дисплазия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, вызванные приемом лекарственных средств побочные эффекты, паранеопластические состояния, атеросклероз и т.п.).

Используемые на этом этапе КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) имеют высокую чувствительность (95-100%). Эти методы позволяют получить более точную визуализацию стенки сосуда на ранних стадиях болезни. При МРТ и ультразвуковом исследовании выявляют воспаление стенки артерии, но эти методы менее информативны на поздних стадиях по сравнению с контрастной ангиографией. На данном этапе клиницисту необходимо определить распространенность и степень сосудистого поражения. Оценка распространенности процесса в сосудах осуществляется в ходе исследования согласно методике 18F-FDG-PET/KT. Даже на ранних этапах развития васкулита изображение демонстрирует интенсивное линейное поглощение радиофармпрепарата в эндотелии сосудов. Принцип исследования основан на повышенном поглощении глюкозы макрофагами (в том числе радиофармпрепарата фтора).

Третий этап диагностики системных васкулитов

Вариант СВ определяется с учетом классификационных диагностических критериев Американского колледжа ревматологии (АКР) и Chapel Hill Consensus Conference, а также результатов лабораторных тестов и инструментальных исследований. До сих пор не существует стандартного метода для установления диагноза СВ. Схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания не позволяет отнести его к определенному типу васкулита. В дальнейшем при динамическом наблюдении пациента возможна постановка нозологического диагноза первичного СВ.

Открытие специфических антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), вступающих в реакции с различными миелоидспецифическими ферментами (MPO, PR3), сыграло существенную роль в ранней диагностике отдельных нозологических форм системных васкулитов. АНЦА-ассоциированный васкулит представляет собой некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, преимущественно влияющих на мелкие сосуды (например, капилляры, венулы, артериолы и мелкие артерии), связанные с MPO-ANCA или PR3-ANCA. Отсутствие АНЦА расценивается как АНЦА-негативность и не исключает диагноз некротизирующего васкулита (например, MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-отрицательный). Некротизирующее гранулематозное воспаление при гранулематозе с полиангиитом (GPA) (субстрат – капилляры, артериолы и вены) сопровождается поражением верхних и нижних дыхательных путей и развитием некротизирующего гломерулонефрита. Особенностью эозинофильного гранулематоза и полиангиита (EGPA) (сосуды малого и среднего калибра) является сочетание гиперэозинофилии с клиническими проявлениями бронхиальной астмы. При наличии гломерулонефрита у больных EGPA высока вероятность наличия ANCA. В развитии МРА (капилляры, артериолы и венулы) принимает участие небольшое количество иммунных депозитов (иногда депозиты отсутствуют). Клиническая картина соответствует течению некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита, артрита, кожной пурпуры, контактной кровоточивости, миалгии, артралгии, желудочно-кишечных кровотечений, периферической ишемической нейропатии, поражения глаз и ЛОР-органов, легочных инфильтратов, почечной недостаточности. Исследование антител к цитоплазме нейтрофилов (как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и посредством иммуноферментного анализа) проводится исходя из клинической ситуации (уровень доказательств IA, сила рекомендации A).

Продолжение на стр. 44.

А.П. Кузьмина, д.м.н., профессор, кафедра терапии, кардиологии и семейной медицины
ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Системные васкулиты: диагностический поиск в реальной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 42.

Среди 10 больных с GPA АНЦА антитела к протеиназе-3 обнаруживались часто – в 90% случаев, у 22 пациентов с MPA и у 6 с EGPA – в 75% случаев, в то время как среди 99 больных IgA-HSP васкулитом – несколько реже (29% случаев). Среди 100 пациентов с СВ, ассоциированным с системными заболеваниями соединительной ткани, АНЦА выявлялись у 30% больных волчаночным васкулитом, у 42% – ревматоидным васкулитом. При других формах АНЦА обнаруживаются крайне редко.

Определение АНЦА в качестве скринингового теста позволяет увеличить выявляемость некротизирующих васкулитов, особенно на ранней стадии, у пациентов с лимитированной и атипичной формами заболевания или перекрестными ангиитными синдромами. Персистенция АНЦА в стадии ремиссии у больных гранулематозом и полиангиитом (GPA) требует более длительного (до 5 лет) применения иммуносупрессивных препаратов.

Положительные данные биопсии имеют большое значение для подтверждения диагноза СВ. В случае подозрения на СВ данное исследование рекомендуется выполнять как для подтверждения диагноза, так и для последующей оценки состояния пациентов с этим заболеванием. Морфологическое исследование является обязательным компонентом диагностики при узелковом полиангиите (PAN), гранулематозе с полиангиитом (GPA), MPA, эозинофильном гранулематозе и полиангиите (EGPA), гигантоклеточном васкулите (GCA).

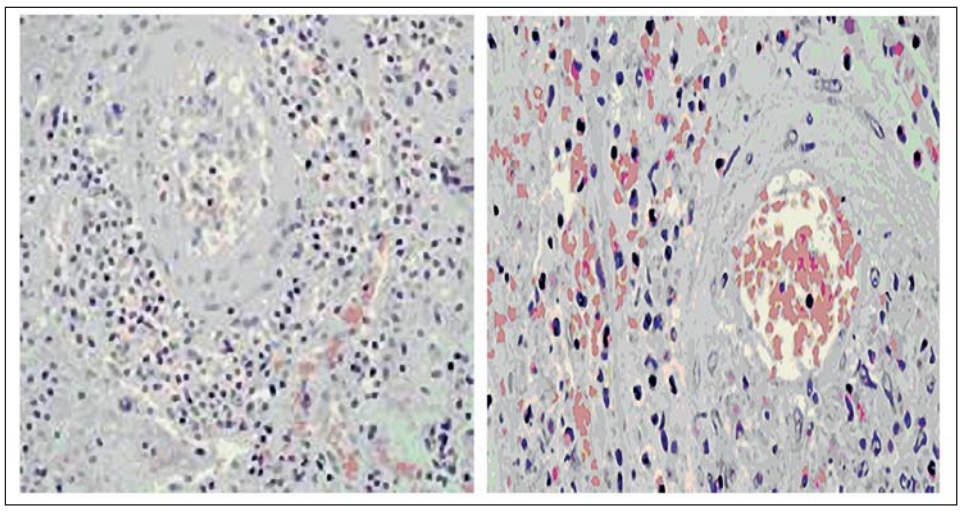


Рис. 4. Гистологические признаки СВ: инфильтрация нейтрофилами, мононуклеарами, лейкоклазия

Гистологическими признаками СВ (морфологический субстрат органа мишени – эндотелий) являются инфильтрация нейтрофилами, мононуклеарами и лейкоклазия. Периваскулярная инфильтрация не считается признаком СВ (рис. 4).

Определение уровней цитокинов (IL-6, IL-1, IL-2, IL-4) и хемокинов (CCL11/Eotaxin, CCL4/MIP-1 p) наряду с индексами BVAS (Бирмингемская шкала активности васкулита) и VDI (индекс повреждения) позволяют более достоверно оценивать активность первичных системных некротизирующих васкулитов. Шкала BVAS и индекс VDI обладают высокой информативностью при оценке активности первичных СВ (в том числе некротизирующих). Использование индекса повреждения VDI для оценки истинной активности СВ является более информативным, так как позволяет оценивать активность иммунопатологического процесса за более длительный промежуток времени. Шкала BVAS является более динамичной и информативной для оценки активности васкулита за короткий промежуток времени (до 3 мес).

В последнее время позитивную оценку при НАА получил индекс DEI-Tak, который помогает оценить тяжесть васкулита и расширяет диапазон клинических признаков. При первом визите, особенно в случае длительного течения патологического процесса, DEI-Tak используется в качестве «индекса убыли», демонстрируя степень поражений сосудов, которые носят необратимый характер.

Ключевые положения

- Системные васкулиты относятся к наиболее тяжелым формам хронической патологии человека, которые осложняются легочными кровотечениями, инфарктом миокарда, почечной недостаточностью, неврологическими нарушениями, инфарктами кожи, гангренами конечностей и т.п.
- Этапность диагностики СВ включает: выявление клинических симптомов и синдромов, позволяющих предположить наличие васкулита; исключение других процессов, которые имитируют первичный СВ; оценку распространенности процесса в сосудах (в процессе компьютерного ангиографического исследования); определение в соответствии с квалификационными критериями варианта СВ (подтвержденного результатами биопсии) и активности васкулита с учетом индексов BVAS, VDI, DEI-Tak.
- В каждом конкретном случае необходим всесторонний клинический анализ имеющегося симптомокомплекса и длительное мониторирование состояния пациентов.

Анкета читателя

Здоров'я України

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

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

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....
.....

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

На какую тему? .....
.....

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

Наказ МОЗ України від 30.05.2013 р. № 454
РП № UA/8318/01/01 № UA/8318/01/02

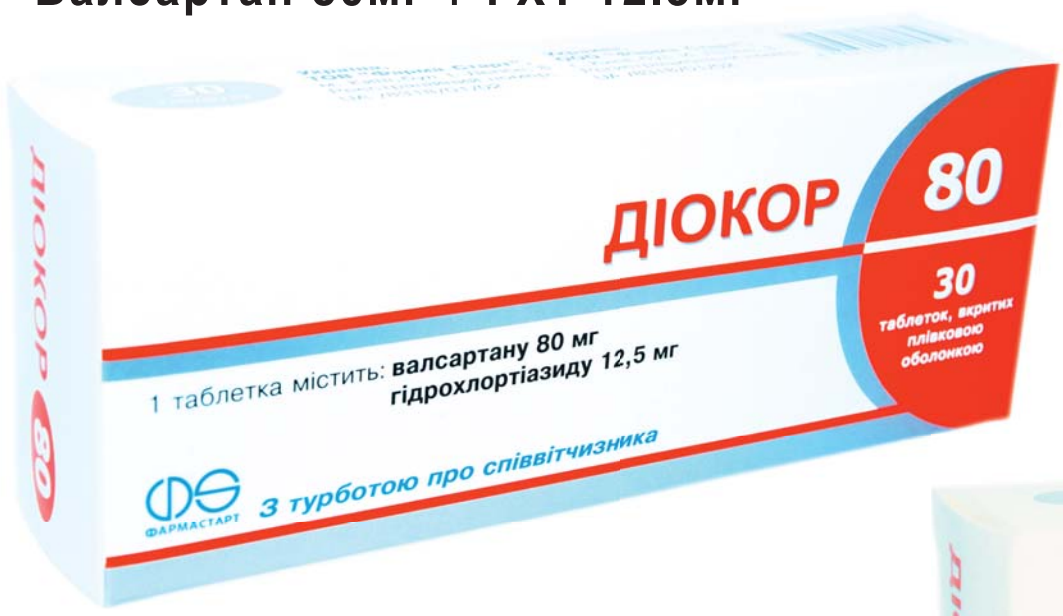
Інформація для спеціалістів

ДІОКОР 80

ДІОКОР 160

СОЦІАЛЬНА ПРОГРАМА
ФАРМАСТАРТ

Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг

НАЙДОСТУПНІША КОМБІНАЦІЯ ВАЛСАРТАНУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ В УКРАЇНІ[1]

З турботою про співвітчизника

ФАРМАСТАРТ

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

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

Современные подходы к нехирургическому лечению остеоартроза

13 мая 2015 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Международные и отечественные лечебно-диагностические стандарты для врача общей практики». Одной из центральных тем конференции стало применение хондропротекторных препаратов в терапии остеоартроза (ОА).

Главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко выступил с докладом «Современные международные рекомендации по нехирургическому лечению остеоартроза: синусоидальная траектория SYSADOA», в котором остановился на последних рекомендациях по лечению ОА в целом и применении симптоммодифицирующих препаратов медленного действия для лечения ОА (SYmptomatic Slow Acting Drugs for treatment of OsteoArthritis – SYSADOA) в частности.

В ходе выступления профессор О.Б. Яременко уделил внимание патогенетическим механизмам развития ОА, отметив, что центральной проблемой при этом заболевании является медленное разрушение хряща с изменениями в окружающих тканях.

Ключевую роль в патогенезе ОА играет снижение синтетической функции хондроцитов и усиление процессов деградации хрящевой ткани. На всех этапах заболевания ОА сопровождается воспалительным процессом – реактивным синовитом, который также ускоряет дегенеративные изменения в хрящевой ткани.

ОА является наиболее распространенным заболеванием суставов. Так, в США его распространенность составляет 12%. Более 80% людей в возрасте старше 55 лет имеют рентгенологические признаки ОА. В развитых европейских странах распространенность ОА у лиц в возрасте 45-59 лет находится на 2-м месте, уступая только ишемической болезни сердца.

Медицинские затраты, связанные с ОА, огромны. Например, ежегодное количество визитов к врачу, обусловленных ОА, составляет 46 млн. Количество госпитализаций с данной патологией достигает 3,7 млн в год, что в 20-30 раз больше, чем аналогичный показатель для ревматоидного артрита. В связи с этим большое значение сегодня приобретают методы терапии ОА, которые могли бы способствовать уменьшению проявления симптомов этого заболевания, замедлению его прогрессирования, снижению частоты обращений пациентов за медицинской помощью и предотвращению потери трудоспособности. Рассмотрим с этой точки зрения некоторые аспекты современных рекомендаций по лечению ОА.

В рекомендациях по лечению ОА выделяют нефармакологическую и фармакологическую терапию. Нефармакологическая терапия представляет собой обучение пациентов и социальную поддержку, снижение массы тела, физические упражнения, укрепление мышц, ношение супинаторов при плоскостопии, использование поддерживающих средств, физиотерапевтические процедуры, хирургические процедуры (остеотомия, артропластика, артродез). Фармакологическая терапия включает:

- симптоммодифицирующие препараты быстрого действия (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП системно и/или местно);
- глюкокортикоиды внутрисуставно;
- SYSADOA: глюкозамина сульфат, хондроитинсульфат, неомыляемые экстракты сои и авокадо, диацереин, гиалуроновая кислота внутрисуставно;
- структурно-модифицирующие препараты.

Профессор О.Б. Яременко напомнил, что за последние годы отношение к SYSADOA, также известным как хондропротекторы, неоднократно претерпевало радикальные изменения.

В течение последних двух десятилетий SYSADOA включали в международные рекомендации по лечению ОА. Так, в рекомендациях EULAR по лечению ОА разной локализации 2003, 2005 и 2007 гг. SYSADOA неизменно входили в перечень рекомендуемых препаратов.

По мере ужесточения требований к степени доказательности клинических исследований оценки эффекта таких SYSADOA, как глюкозамина сульфат и хондроитинсульфат, становились все более скромными. Тем не менее достоверность эффекта позволяла сохранить указанные препараты в группе SYSADOA и рекомендовать их к применению в фармакологической терапии ОА.

Неожиданным событием стала публикация результатов многоцентрового двойного слепого плацебо-контролированного исследования GAIT, в ходе которого изучалось влияние глюкозамина и/или хондроитинсульфата на прогрессирование ОА коленного сустава. По заключению авторов исследования, глюкозамин и хондроитинсульфат ни совместно, ни по отдельности не оказывали существенного влияния на прогрессирование ОА по сравнению с плацебо. В 2010 г. авторы сетевого метаанализа эффективности глюкозамина и хондроитинсульфата (10 исследований с участием 3803 пациентов) сделали аналогичные выводы (S. Wandel et al., 2010). Результаты этих исследований активно обсуждались медицинской общественностью. В США обсуждение завершилось в 2012 г. с выходом рекомендаций Американской коллегии ревматологов по лечению ОА разной локализации, в которых отсутствовала вся группа SYSADOA. Аналогичные выводы были сделаны в рекомендациях OARSI 2014 г., в которых SYSADOA отнесли в группу методов лечения с неопределенной целесообразностью.

Однако в том же году были опубликованы рекомендации ESCEO по алгоритму лечения ОА коленного сустава в Европе и во всем мире, в которых было радикально пересмотрено отношение к группе SYSADOA. Появлению этих рекомендаций предшествовал публичный отзыв редакции журнала, в котором был опубликован сетевой метаанализ S. Wandel и соавт. (2010) с выводом о неэффективности глюкозамина и хондроитинсульфата и нецелесообразности их применения. Было признано, что S. Wandel и соавт. неправомерно включили в свой обобщающий метаанализ результаты исследований двух разных препаратов – глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (в отношении последнего уже сформировалась критичная позиция). Кроме того, было обращено внимание на методологическую оплошность исследования GAIT: в нем изучалась эффективность не рецептурных препаратов хондроитина и глюкозамина (они не зарегистрированы в США), а продающихся в супермаркетах пищевых добавок, содержащих указанные молекулы (O. Bruyere et al., 2014).

Таким образом, после возвращения к данным доказательной медицины в отношении эффективности рецептурных глюкозамина и хондроитинсульфата группа препаратов SYSADOA была включена в рекомендации ESCEO 2014 г. по алгоритму лечения ОА коленного сустава в Европе и во всем мире.

Согласно современному алгоритму базовое лечение ОА при наличии симптомов должно включать регулярный прием парацетамола или длительный прием SYSADOA: рецептурный глюкозамина сульфат и/или хондроитинсульфат + парацетамол по требованию (O. Bruyere et al., 2014).

В 2015 г. появились результаты нового исследования, проведенного в США и Канаде, в котором изучалась эффективность глюкозамина и хондроитинсульфата в лечении ОА. Отличительной особенностью этого исследования было использование количественной магнитно-резонансной томографии для измерения объемов хряща. Результаты исследования показали, что у больных ОА коленного сустава, принимавших глюкозамина сульфат и хондроитинсульфат, через 24 мес наблюдалось уменьшение потери объема хряща в отдельных регионах сустава. Эти изменения регистрировались как на фоне приема аналгетиков/НПВП (у больных с меньшим сужением суставной щели), так и без их приема (у больных с большим сужением суставной щели), что свидетельствует о болезньмодифицирующем эффекте глюкозамина сульфата/хондроитинсульфата, который не идентифицируется рентгенологически (J. Martel-Pelletier et al., 2015).

Таким образом, последние исследования подтвердили целесообразность применения глюкозамина и хондроитинсульфата в лечении ОА, которая была обозначена в рекомендациях ESCEO 2014 г. по лечению ОА коленного сустава. Однако это касается только технологически безупречно производимых препаратов, но не биологических добавок.

Доктор медицинских наук Lucio Cavicchioli (Италия) посвятил свой доклад преимуществам оригинального кристаллического глюкозамина сульфата в терапии ОА коленного сустава.

Для разработки метода замедления дегенеративных процессов в хрящевой ткани необходимо было тщательно изучить ее строение. Установлено, что одним из важнейших компонентов хряща являются белки аггреканы, которые находятся в экстрацеллюлярном матриксе и представляют собой крупные молекулы хондроитинсульфата. Однако применение аггреканов в терапевтических целях является неэффективным, поскольку они очень быстро распадаются в желудочно-кишечном тракте. Впоследствии в составе хондроцитов были выявлены молекулы глюкозамина, которые используются хондроцитами для синтеза аггреканов. Было показано, что при пероральном приеме небольшие по

размеру молекулы глюкозамина не распадаются в желудочно-кишечном тракте, включаются в последовательность биохимических реакций в хрящевой ткани, стимулируя синтез гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата хондроцитами и способствуя таким образом формированию аггреканов.

Оригинальный кристаллический глюкозамина сульфат, представленный на украинском рынке компанией Meda, был тщательно изучен на этапе разработки и в ходе экспериментальных и клинических исследований. Результаты, полученные в ходе этих исследований, обусловлены уникальными фармакокинетическими характеристиками препарата, в частности высокой стабильностью молекулы и более длительным по сравнению с другими формами глюкозамина периодом полураспада.

Так, 1,5 г кристаллического глюкозамина сульфата имеют период полураспада 15 ч. Этот показатель значительно превышает таковой у других (нестабильных) форм глюкозамина.

Более длительный период полураспада оригинального кристаллического глюкозамина сульфата достигается с помощью использования специальной запатентованной технологии, повышающей стабильность молекулы.

Для повышения стабильности две молекулы глюкозамина сульфата покрываются хлоридом натрия, что защищает их от гидролиза. Такая защита новой молекулы кристаллического глюкозамина сульфата обеспечивает постоянное поступление глюкозамина к хондроцитам.

Следует подчеркнуть, что при использовании глюкозамина в лечении ОА наиболее важным условием обеспечения терапевтической эффективности является достижение необходимой концентрации препарата в плазме крови и синовиальной жидкости – близкой к 10 мкмоль, при которой глюкозамина сульфат ингибирует экспрессию генов медиаторов дегенерации хрящевой ткани. При назначении оригинального кристаллического глюкозамина сульфата пациентам с ОА удается достичь концентрации действующего вещества в плазме крови и синовиальной жидкости 7,9 и 7,2 мкмоль соответственно. Для нестабильных форм глюкозамина с коротким периодом полураспада характерно значительное снижение концентрации действующего вещества в плазме крови и синовиальной жидкости.

Назначение стабильной формы глюкозамина является необходимым условием для проведения эффективного симптоммодифицирующего лечения ОА.

За последние годы было проведено большое количество исследований с применением оригинального кристаллического глюкозамина сульфата. Отдельного внимания заслуживает метаанализ 3 клинических рандомизированных плацебо-контролированных исследований, которые получили самую высокую оценку качества по шкале Jadad. В ходе этих исследований оценивали симптоматику (боль и функцию сустава), а также изменение толщины хряща. Оценка симптоматики проводилась по шкалам WOMAC Pain и WOMAC Function. В исследовании Rengister и соавт. (2001) величина эффекта глюкозамина сульфата по шкале WOMAC Pain составила 0,27, а WOMAC Function – 0,32. В исследовании Pavelka и соавт. (2002) соответствующие показатели составили 0,30 и 0,32, а в исследовании GUIDE (Herrero-Beaumont et al., 2007) – 0,25 и 0,34. Для сравнения: величина эффекта при использовании НПВП составляет не более 0,28.

Убедительные доказательные данные указывают на значительное сокращение боли и улучшение функции сустава при использовании оригинального глюкозамина сульфата.

Авторы исследования GUIDE уделили значительное внимание влиянию на болевой синдром при ОА. В исследовании приняли участие 308 пациентов, которых рандомизировали для получения препарата Дона (глюкозамина сульфат), парацетамола или плацебо в течение 6 мес. Результаты исследования показали, что снижение болевого синдрома при назначении препарата Дона превышает аналогичный показатель как у плацебо, так и у парацетамола после 6 мес лечения (Herrero-Beaumont et al., 2007).

Однако наиболее важные результаты были получены в исследовании Reginster и соавт. (2001), согласно которым при назначении глюкозамина сульфата или плацебо в течение 3 лет уменьшение толщины суставной щели составило 0,07 и 0,40 мм соответственно. Аналогичные результаты были получены в исследовании Pavelka и соавт. (2002).

Согласно данным O. Bruyere и соавт. применение глюкозамина сульфата при ОА позволяет значительно отсрочить протезирование сустава, поскольку при приеме этого препарата снижение функции сустава происходит значительно медленнее.

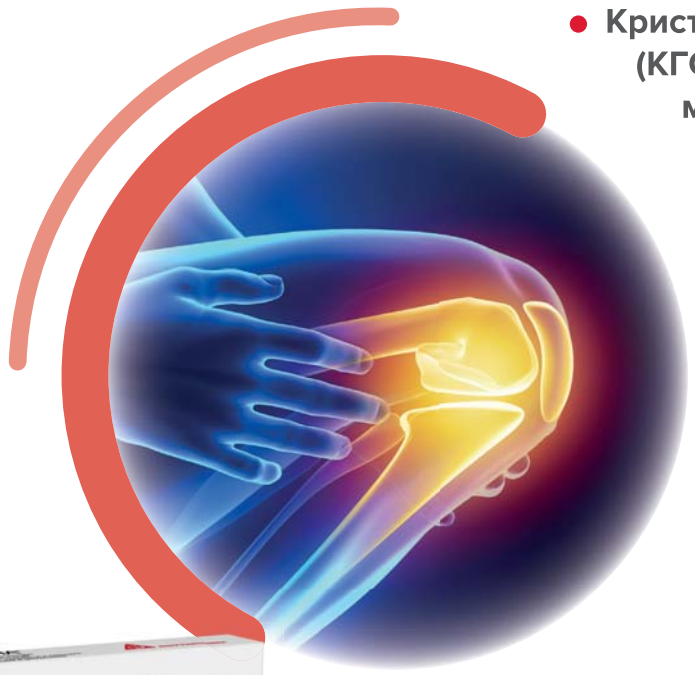
На основании данных доказательной медицины можно сделать вывод о том, что применение рецептурного глюкозамина сульфата является эффективным методом терапии ОА, позволяющим достичь основных целей лечения этого заболевания: уменьшить выраженность болевого синдрома, замедлить разрушение хряща, сохранить функцию сустава на более длительный срок.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

MEDA

Дона®
Глюкозаміну сульфат

ЄДИНИЙ ГЛЮКОЗАМІН, ЕФЕКТИВНІСТЬ ЯКОГО В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРИТУ ДОВЕДЕНА КЛІНІЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ[1]



- Кристалізований глюкозаміну сульфат (КГС) – унікальний метод стабілізації молекули глюкозаміну сульфату, що розроблений компанією МЕДА (Роттафарм)[2]

ЗАХИЩЕНО ПАТЕНТОМ[3]

- Критична різниця у фармакокінетиці у порівнянні з генеричними препаратами[4-6]
- Достовірно знижує потребу у нестероїдних протизапальних засобах[7,8]
- Збільшує ширину суглобової щілини, що вказує на припинення руйнації хряща[9]

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)
Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молюски, оскільки діюча речовина отримана із молюсків. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – ≥ 1/10, часто – від ≥ 1/100 до ≤ 1/10, нечасто – від ≥ 1/1000 до ≤ 1/100, рідко – від ≥ 1/10000 до ≤ 1/1000, дуже рідко – ≤ 1/10000, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з доступних даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** 3 роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у неушкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Lucio C. Rovati, Federica Girolami and Stefano Persiani. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties Ther Adv Musculoskel Dis (2012) 0(0) 1-14. 3. US Patent 5847107. 4. Altman R. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis:pharmacokinetic considerations Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2(4), 359-371 (2009). 5. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacovelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 6. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, Harris CL, Clegg DO. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302. 7. Nicola Giordano, Antonella Fioravanti, Panagiotis Papakostas, Antonio Montella, Giorgio Giorgi and Ranuccio Nuti The Efficacy and Tolerability of Glucosamine Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Current Therapeutic Research - Vol.70, Number 3, June 2009. 8. Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis and coxarthrosis (PEGASus study) (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13087_OSAFLEXAN_PIC_REEV_Avis3_CT13087.pdf). 9. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 2002 Oct 14; 162(18): 2113-23.

Меда Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ
Представництво в Україні та країнах СНД
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, поверх 6.
www.meda.ua

EULAR-2015: новости конгресса

Ежегодный конгресс EULAR – важное событие в медицинском календаре мировой ревматологии. Европейский конгресс ревматологов в г. Риме (10-13 июня) стал очередной уникальной возможностью для обмена научным опытом и площадкой для презентации важных достижений в сфере ревматологии. Большое количество докладов, прозвучавших на конгрессе, были посвящены проблемам, связанным с лечением остеоартрита – одного из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательной системы.

Остеоартрит коленного сустава часто ассоциируется с болевым синдромом, локализующимся во многих других суставах. Однако остается неизвестным, существует ли взаимосвязь между интенсивностью боли и объемом утраченной хрящевой ткани. Интересными являются результаты проспективного исследования, проведенного F. Pan, C. Ding, L. Laslett и соавт. и озвученные в ходе одной из научных секций конгресса.

Целью этого исследования было определить прогностическую ценность полиартикулярного болевого синдрома для потери хряща коленного сустава и тяжести заболевания у пожилых пациентов с остеоартритом, участвовавших в проспективном исследовании (n=394). Возраст пациентов варьировал от 52 до 79 лет и в среднем составлял 63 года. Исходно выраженность боли оценивали с помощью одного из опросников. Изучение объема хрящевой ткани правого коленного сустава осуществляли посредством магнитно-резонансной томографии, которую выполняли исходно, а также спустя 2,7 года от момента включения больного в испытание. Согласно полученным результатам у пациентов, которые отмечали более выраженный болевой синдром, потеря хрящевой ткани в целом, а также в латеральной зоне бедренно-большеберцового сочленения была более отчетливой. В то же время для медиальной зоны такую закономерность констатировать не удалось. Тесная линейная взаимосвязь между количеством суставов, в которых отмечаются болевые ощущения, и объемом потери хряща в целом и в латеральной зоне бедренно-большеберцового сочленения в частности была продемонстрирована посредством однофакторного анализа. В то же время указанную связь смог выявить и многофакторный анализ (β в пределах от -0,28% до -0,25% в год, $p<0,05$ при всех сопоставлениях). С помощью анализа, проводившегося в подгруппах, у пациентов без рентгенологических признаков остеоартрита была обнаружена дозозависимая позитивная взаимосвязь между потерей объема хрящевой ткани в целом и в латеральной зоне бедренно-большеберцового сочленения в частности, с одной стороны, и количеством болезненных суставов – с другой (корригированный $p<0,05$ для тенденции при всех сопоставлениях). Ни одна из достоверных корреляций не зависела от выраженности болевого синдрома, индекса массы тела и прочих вмешивающихся факторов. Однако у больных, имевших рентгенологические признаки остеоартрита, указанные корреляции отсутствовали.

Авторы исследования сделали вывод, что количество суставов, в которых отмечаются болевые ощущения, является предиктором потери хрящевой ткани в коленном суставе у пациентов без рентгенологических признаков остеоартрита.

Таким образом, можно предположить, что полиартикулярный болевой синдром является маркером риска более ранней/быстрой потери хряща, возможно, опосредованной действием ряда системных, центральных и генетических факторов.

Работы последних лет подтвердили предположение о том, что метаболический синдром изменяет течение остеоартрита коленного сустава. Однако количество исследований, посвященных изучению влияния метаболического синдрома на динамику конкретных показателей, отражающих течение данного заболевания, остается небольшим.

«Оказывают ли влияние метаболический синдром и его отдельные компоненты на выраженность болевого синдрома и функцию коленного сустава у женщин с остеоартритом?» – ответить на этот вопрос попыталась группа ученых (S. Talbi, H. Azzouzi, N. Aradoini et al.) в ходе срезового исследования, в которое включали женщин с рентгенологически подтвержденным (согласно критериям Kellgren-Lawrence) остеоартритом коленного сустава и метаболическим синдромом (диагностированным по критериям ATP III) либо сопутствующей патологией. Выраженность болевого синдрома (согласно визуально-аналоговой шкале – ВАШ, индексу Лекена, шкале WOMAC) и рентгенологических изменений после введения поправки на значимые ковариаты оказались сопоставимы. Чтобы выявить независимое воздействие каждого из компонентов метаболического синдрома на показатели, отражающие течение остеоартрита коленного сустава, использовали множественный регрессионный анализ.

В исследование включили 130 женщин в возрасте от 34 до 75 лет (средний возраст – 58,6 года). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем был равен 32,54 кг/м^2. Распространенность метаболического синдрома составляла 48,5%. Согласно данным множественного регрессионного анализа с болевым синдромом позитивно коррелировала гипергликемия ($p=0,009$) и гипертриглицеридемия ($p=0,04$), а со значением индекса Лекена – окружность талии ($p=0,04$), гипертриглицеридемия ($p=0,05$) и уровень систолического артериального давления ($p=0,01$).

Таким образом, у женщин с остеоартритом коленного сустава и сопутствующим метаболическим синдромом выраженность боли связана с гипергликемией, гипертриглицеридемией, уровнем артериального давления и окружностью талии. Вероятно, комплексное лечение остеоартрита коленного сустава у женщин должно, помимо прочего, включать и терапию метаболического синдрома.

Достаточно большое внимание на конгрессе было уделено вопросам применения хондропротекторов в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. Так, Y. Henrotin, N. Arden, F. Berenbaum и соавт. представили результаты исследования у больных с тяжелым остеоартритом коленного сустава, включенных в рандомизированное клиническое испытание (РКИ) MOVES (Multicentre Osteoarthritis interVEntion trial with SYSADOA), в котором сопоставляли профиль безопасности и влияние комбинации глюкозамина/хондроитинсульфата (ГХС) и целекоксиба на уровни сывороточных концентраций растворимых биомаркеров у пациентов с остеоартритом. В частности, оценивали сывороточную концентрацию биомаркеров деградации хрящевой ткани Coll2-1 и Fib3-2. Coll2-1 – продукт деградации коллагена II типа. Coll2-1-NO_2 – нитрозилированная форма этого пептида. Fib3-2 представляет собой фрагмент фибулина-3 – внеклеточного гликопротеина, экспрессия которого при остеоартрите существенно возрастает. Сывороточные концентрации указанных биомаркеров при остеоартрите повышаются, причем степень их увеличения зависит от тяжести заболевания. В данном исследовании концентрации Coll2-1, Coll2-1-NO_2 и Fib3-2 измеряли с помощью прямого иммуноферментного метода в сыворотке пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=606), которые на протяжении 6 мес получали 400 мг хондроитинсульфата и 500 мг глюкозамина гидрохлорида 3 раза в сутки либо 200 мг/сут целекоксиба. Среди обследованных у 418 пациентов (215 и 203 участника в группах ГХС и целекоксиба соответственно) трижды (перед исследованием (D_0), через 120 сут (D_{120}) и спустя 180 сут (D_{180}) изучали ≥1 из указанных биомаркеров.

В данном исследовании сывороточные уровни биомаркеров на момент D_0, D_{120} и D_{180} не ассоциировались с возрастом, полом, расой, массой тела, ростом и ИМТ. В обследованной популяции ни в один из выбранных моментов времени не было выявлено статистически достоверных межгрупповых отличий ни по одному из изучаемых биомаркеров. В то же время к моменту D_{180} наблюдалась тенденция к снижению уровня Coll2-1 в группе ГХС ($p=0,069$) и уменьшению Fib3-2 в группе целекоксиба ($p=0,055$). После стратификации популяции в зависимости от рентгенологической стадии остеоартрита, наличия синовита, набранных баллов по шкале WOMAC и динамики жалоб на фоне терапии по сывороточному уровню биомаркеров между группами регистрировали ряд статистически достоверных отличий. К моменту D_{180} ГХС по сравнению с целекоксибом вызывали значимо более отчетливое снижение сывороточной концентрации Coll2-1 ($p<0,05$) в подгруппах больных с рентгенологически тяжелым остеоартритом (III стадии), синовитом (припухлость ≥1 сустава или наличие внутрисуставного выпота), ответом на терапию по критерию OMERACT-OARSI, исходной оценкой интенсивности болевого синдрома по шкале WOMAC ≤369 баллов. Тенденция к благоприятному влиянию ГХС на сывороточный уровень Coll2-1-NO_2 прослеживалась к моменту D_{180} в подгруппе пациентов, у которых на протяжении всего периода наблюдения припухал ≥1 сустав ($p=0,077$). У больных с исходной оценкой интенсивности болевого синдрома по шкале WOMAC >369 баллов целекоксиб по сравнению с ГХС приводил к более отчетливому снижению сывороточного уровня Fib3-2 ($p=0,042$).

На основании этих данных можно сделать вывод, что по сравнению с целекоксибом ГХС более существенно уменьшают сывороточную концентрацию Coll2-1, в частности у пациентов с тяжелым остеоартритом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием ГХС ассоциируется с более выраженным подавлением катаболизма хряща, чем аналогичный показатель на фоне терапии целекоксибом. Это соответствует данным РКИ, в которых изучались симптоматические эффекты ГХС.

Во всем мире наиболее частой причиной нарушений функционального статуса больных служит боль в нижней части спины (БНЧС). У многих пациентов она является следствием остеоартрита и дегенеративных изменений в позвоночном столбе (D. Borenstein, 2004). В ряде проспективных исследований было показано, что ГХС может оказывать благоприятное действие на резко выраженную БНЧС.

В крупномасштабном открытом пилотном проспективном интервенционном исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинации ГХС как средства рутинной терапии БНЧС (G. Singh, L. Alekseeva, E. Nasonov et al.).

В исследование были включены больные в возрасте 40-65 лет с БНЧС, длительность которой составляла ≥12 мес, а интенсивность превышала 3 балла по ВАШ. Основными критериями исключения являлись фибромиалгия, дегенеративный спондилолистез, алкогольная/лекарственная зависимость. Все пациенты получали таблетированный препарат (комбинация 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 500 мг хондроитинсульфата). Препарат принимали по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение первого месяца терапии, а затем на протяжении еще 2 мес – по 1 таблетке в сутки. В качестве первичной конечной точки была выбрана интенсивность болевого синдрома, которую оценивали по ВАШ. Вторичными конечными точками служили оценка по шкале Oswestry Disability Index, общая оценка эффективности (0-5 баллов), а также потребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В общей сложности в исследование были включены 8598 лиц (из них 67,3% – женщины), средний возраст которых составлял 52,1 года, а ИМТ – 27,4 кг/м^2. ITT-анализ с использованием методики WOCF продемонстрировал, что у больных с резко выраженной БНЧС ее интенсивность в покое уменьшилась с 7,67 балла в начале наблюдения до 2,0 баллов спустя 3 мес ($p<0,0001$). Интенсивность боли при движении снизилась с 8,37 до 2,68 балла ($p<0,0001$). Оценка по шкале Oswestry Disability Index улучшилась у 76% больных: в начале наблюдения она составила 27,94 балла, через 3 мес – 6,67 балла. Исходно НПВП принимали 71,3% пациентов, тогда как 3 мес спустя прием этих препаратов для контроля болевого синдрома требовался лишь 9,5% больных ($p<0,0001$). Неблагоприятные реакции (главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта) регистрировались у 136 пациентов (6,3%) и реализовались в виде тошноты, боли в животе и сухости во рту. В то же время серьезные неблагоприятные явления, требовавшие отмены терапии, наблюдались только у 51 больного (2,4%).

Хотя пилотное популяционное исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности ГХС у больных с резко выраженной БНЧС, было открытым и неконтролируемым, его результаты значимы для клинической практики.

Очевидно, что комбинация ГХС снижает выраженность болевого синдрома и улучшает функциональный статус пациентов с БНЧС, значительно (на 87%) уменьшая потребность в НПВП.

Учитывая высокий уровень безопасности терапии ГХС, ученые акцентировали внимание на необходимости тщательного изучения этих средств в проспективном рандомизированном двойном слепом клиническом испытании в популяции пациентов с резко выраженной БНЧС.

Подготовил **Глеб Данин**

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ

2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

1-й КРОК
ВПРОДОВЖ ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

ПОСИЛЕНИЙ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ*

*До складу Терафлекс Адванс®, на відміну від Терафлекс®, входить ібупрофен.

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 13.12.2010. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається, та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Інформація для спеціалістів

BAYER

М.Б. Джус, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Забезпечення послідовності ведення пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом: від дитячого до дорослого ревматолога

Проблема забезпечення послідовності ведення дітей з ювенільним ревматоїдним артритом – ЮРА (ще одна загальноприйнята назва – ювенільний ідіопатичний артрит) зумовлює виникнення низки питань під час передачі підлітка дорослому ревматологу. Існують три основні точки дотику в цьому процесі. Це проблеми, які повинні знати:

- пацієнти та їхні батьки при переході до дорослого ревматолога;
- дитячі ревматологи;
- дорослі ревматологи.

Насамперед проблема виникає у зв'язку з недостатньою поінформованістю як батьків, так і самих пацієнтів щодо процесу переходу до дорослого лікаря. Дуже часто немає прихильності дитини/батьків до лікування у дорослого ревматолога. З огляду на тривалий стаж захворювання та особливу опіку над дітьми з ЮРА батьки і пацієнти очікують на таку саму опіку з боку дорослих ревматологів, хоча на початку часто спостерігається відсутність взаємодії хворих з новим лікарем. Пацієнт очікує, що дорослий ревматолог повинен знати все про історію його хвороби. З іншого боку, існують різні підходи до спостереження та ведення хворих дітей і дорослих пацієнтів.

Крім того, обсяг медичної допомоги, який надається дітям з ЮРА та дорослим особам з ревматичними захворюваннями, відрізняється. Так, діють регіональні й державні програми з фінансування медикаментозного забезпечення дітей, хворих на ЮРА, тоді як щодо пацієнтів дорослого віку вони відсутні. Родини стикаються з раптовим виникненням потреби придбання дорогих ліків, таких як імунобіологічні препарати.

Ще одна проблема, яка турбує батьків, – це вирішення питання щодо інвалідності. Хворі з ЮРА визнаються інвалідами дитинства незалежно від ступеня функціональної активності суглобів та тяжкості органічних змін у суглобах. З інвалідністю пов'язано і фінансування та медикаментозне забезпечення пацієнтів. У дорослому віці застосовують зовсім інші критерії визнання інвалідності, і дуже часто хворі з переходом у дорослий вік втрачають усі переваги, які вони мали внаслідок інвалідності в дитинстві, що, зрозуміло, викликає невдоволення у пацієнтів та їхніх родичів.

Також зацікавлені сторони стикаються з проблемою передачі медичної документації дорослому ревматологу: часто амбулаторні карти залишаються в архівах дитячих медичних закладів, і не завжди дорослому ревматологу вдається розібратися з варіантом ЮРА, який був у пацієнта в дитинстві, а це є важливим фактором для оцінки як прогнозу, так і агресивності захворювання, що необхідно для адекватного призначення лікування.

З переходом у дорослий вік пацієнт стикається з відсутністю суспільної підтримки – немає організацій дорослих пацієнтів з ЮРА, а існування останніх має велике соціальне значення для адаптації таких підлітків до дорослого самостійного життя. Ці організації необхідні для кращого розуміння пацієнтом своєї хвороби, навчання його тому, як жити, працювати, планувати сім'ю з артритом, обміну досвідом щодо використання та ефективності різних методів лікування.

Що повинен зробити дитячий ревматолог для більш гармонійної передачі свого пацієнта дорослому ревматологу? Відомо, що рекомендований вік для початку планування процесу переходу до дорослого ревматолога – 16 років. З цього віку необхідно говорити про зміну лікаря, підготовку до дорослого життя, до особливостей прийому дорослого ревматолога.

У свою чергу батьки повинні пояснювати підліткам, що вони самостійно несуть відповідальність за своє здоров'я. Необхідно формувати у пацієнтів самостійні навички лікування, зокрема щодо дозування, частоти і цілей прийому препаратів. Молоді люди мають чітко усвідомлювати мету призначення базисних препаратів та їх питому вагу в успішному лікуванні РА. Крім того, вони повинні розуміти необхідність як клінічного, так і лабораторного контролю призначеної терапії для запобігання розвитку побічних ефектів.

Слід заохочувати підлітків починаючи вже з 16-річного віку відвідувати лікаря без батьків, навчати їх спілкуватися безпосередньо з лікарем.

З іншого боку, має бути встановлений індивідуальний контакт дитячого ревматолога з дорослим щодо кожного конкретного пацієнта. У світі існують декілька моделей передачі пацієнта від дитячого до дорослого ревматолога. Перший варіант – це підготовка так званого супровідного листа для дорослого ревматолога із зазначенням варіанта ЮРА, характеристикою дебюту захворювання та клінічного перебігу й уточненням проведеної терапії, дози та тривалості. Другий варіант – найпростіший для лікаря, але менш ефективний для пацієнта: телефонний дзвінок та усна розповідь педіатра дорослому ревматологу про особливості перебігу і відповідь на лікування пацієнта. Особливу увагу слід звертати на дози та тривалість глюкокортикоїдної (ГК) терапії і базисної терапії, відсутність чи наявність досвіду призначення пацієнту імунобіологічної терапії та її ефективність при будь-яких варіантах передачі пацієнта. Третій варіант є найефективнішим, хоча і найскладнішим для виконання – це спільний огляд пацієнта дорослим та дитячим ревматологами. Під час такого огляду передається вся медична документація хворого, усно уточнюються індивідуальні особливості перебігу захворювання та відповідь на лікування, спільно обговорюється подальша лікувальна тактика. Після першого контакту пацієнта з дорослим ревматологом обов'язково має відбутися повторна зустріч з дитячим ревматологом для того, щоб фахівець оцінив ступінь довіри і психологічного контакту пацієнта з новим лікарем та в разі необхідності провів додаткову розмову з хворим або ж запропонував іншого ревматолога. Тому процес передачі вимагає часу і терпіння як від самого пацієнта, так і від ревматолога.

Дорослий ревматолог, у свою чергу, очікує від пацієнта певного рівня самостійності, наявності належних знань про його/її захворювання та розраховує на певний комплаєнс щодо прийому ліків. Ревматолог очікує від пацієнта-підлітка прийняття важливих рішень стосовно свого здоров'я, як це робить дорослий пацієнт. Крім того, слід зауважити, що дорослий ревматолог не має досвіду спілкування з батьками та очікує, що до нього на прийом пацієнт приходить самостійно.

При передачі пацієнта дитячий ревматолог повинен підготувати інформацію для дорослого ревматолога, в якій слід зазначити варіант ЮРА (згідно з класифікацією ILAR); вік маніфестації ЮРА; кількість задіяних суглобів; наявність ревматоїдного фактора (РФ), HLA B-27, ANA. Також пацієнт має надати чітку інформацію щодо отриманої базисної терапії, дози та тривалості лікування, причини відміни базисної терапії. Особливу увагу слід приділяти дозуванню та тривалості глюкокортикоїдної (локальної і системної) та імунобіологічної терапії.

З огляду на те, що ЮРА – це хронічне захворювання суглобів у дітей віком до 16 років, яке об'єднує гетерогенну групу хвороб, а активність захворювання утримується в дорослому віці в 1/3 випадків, дуже важливою є правильна оцінка стану пацієнта на етапі передачі його дорослому ревматологу.

Під час оцінки стану нового пацієнта з ЮРА дорослий ревматолог повинен враховувати кількість припухлих та болючих суглобів, лабораторну активність захворювання, оцінювати DAS28, наявність системних проявів, розвиток деструктивних змін у суглобах і необхідність протезування суглобів, наявність побічних ефектів від проведеної раніше терапії, у тому числі відставання у фізичному розвитку від однолітків, розвиток системного остеопорозу, наявність психологічних проблем, пов'язаних із фізичними вадами.

Тому до команди лікарів, під наглядом яких повинен перебувати дорослий пацієнт з ЮРА в анамнезі, мають входити, крім дорослого ревматолога, окуліст, який має досвід ведення хворих з активним увеїтом, ортопед, остеопоролог, психолог, фізіотерапевт, лікар ЛФК.

Особливу увагу слід приділяти варіанту, в який трансформувався ЮРА.

Класифікація ювенільного ідіопатичного (ревматоїдного) артриту ILAR (Durban, 1997, Edmonton 2001) включає такі варіанти:

- системний поліартрит, негативний за РФ;
- поліартрит, позитивний за РФ;
- олігоартрит персистуючий;
- олігоартрит поширений;
- артрит, пов'язаний з ентезитом;
- псоріатичний артрит;
- інші артрити.

Як уже зазначалося, ЮРА має різний перебіг та може характеризуватися довготривалими ремісіями. Як видно з наведеної класифікації ILAR, існують різні клінічні варіанти ЮРА, з якими дорослі ревматологи не завжди є обізнаними. Так, варіант ЮРА «олігоартрит з позитивними АНА» не має аналогів перебігу ревматологічного захворювання в дорослому віці. Він частіше зустрічається у дівчаток віком 2-6 років; при цьому варіанті розвивається артрит менше 4 суглобів. У 40% пацієнтів виникає іридоциклiт, у більшості хворих виявляють позитивний АНА (до 75%). Для цього варіанта характерними є сприятливий прогноз та довготривалі ремісії. За визначенням, персистуючий олігоартрит – це артрит 1-4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби; артрит не більше 4 суглобів упродовж усієї хвороби. А поширений олігоартрит – це артрит 1-4 суглобів протягом перших 6 міс хвороби; артрит 4 і більше суглобів після 6 міс хвороби. У лікуванні такого варіанта використовують локальні ін'єкції ГК, а за відсутності ефекту – метотрексат, далі – імунобіологічну терапію. Сульфасалазин,

М.Б. Джус

який найчастіше застосовують дорослі ревматологи у пацієнтів з олігоартритом, для такого варіанта є неефективним.

З іншого боку, олігоартрит у дорослому віці може бути наслідком не тільки олігоартикулярного ЮРА, а й ентезит-асоційованого та псоріатичного ЮРА, і лікування у дорослих пацієнтів має підбиратися залежно від ILAR-варіанта ЮРА.

Згідно з даними досліджень S. Boiu і співавт. у низці випадків спостерігалася зміна варіанта захворювання впродовж 17-річного спостереження за 86 хворими на ЮРА. Так, найчастіше відбувається трансформація персистуючого моноартриту в поліартрит та поліартриту в псоріатичний артрит, хоча рідше зустрічаються й інші варіанти трансформації.

Під час ведення дорослих, що хворіли на ЮРА, лікар-ревматолог стикається з наявністю у 50-60% пацієнтів проявів активності захворювання і, відповідно, необхідністю призначення до 80% із них різних форм знеболювання. Майже половина хворих мають функціональні розлади різного ступеня тяжкості, а з них 50% потребують протезування суглобів. Зрозуміло, що більшість із цих пацієнтів мають психоемоційні розлади та гіршу порівняно із загальною популяцією якість життя.

Основними факторами, що асоціюються з несприятливими віддаленими наслідками у хворих з ЮРА, є системний початок ЮРА, дебют ЮРА з поліартикулярного варіанта, позитивний РФ через 5 років від моменту встановлення діагнозу та висока активність ЮРА.

Відомо, що 22% дорослих пацієнтів мають ушкодження очей. Доведено: якщо пацієнт мав увеїт у дитячому віці, він схильний до рецидивування і в дорослому віці, тому необхідним є регулярне офтальмологічне обстеження. Слід зазначити, що для скринінгового дослідження наявності ураження очей у хворих з ЮРА достатньо огляду звичайного окуліста, однак у разі діагностованого увеїту таких пацієнтів повинен спостерігати лише спеціаліст, який має спеціальний досвід ведення активного увеїту, у співпраці з ревматологом. У таких випадках призначають локальні ін'єкції ГК та імунобіологічну терапію. Існує думка, що при ЮРА-увеїті адалімумаб та інфліксимаб є ефективнішими, ніж етанерцепт (категорія C/D).

З іншого боку, якщо пацієнт не мав увеїту, його початок у дорослому віці є малоймовірним до такої міри, що інші діагнози слід розглядати, якщо з'являються симптоми з боку очей.

Крім того, дорослий ревматолог повинен оцінити загальний стан пацієнта та вирішити низку дуже важливих питань, які стосуються продовження, інтенсифікації чи, навпаки, – деескалації терапевтичних засобів. Слід вирішити, чи доцільно продовжувати/відновлювати базисну терапію; продовжувати терапію біологічним препаратом, яка була розпочата в дитинстві; відмінити терапію, якщо пацієнт перебуває в стані ремісії; розпочати терапію біологічним препаратом; замінити біологічний препарат на інший («переключити»).

Зниження інтенсивності або відміна імунобіологічної терапії можливі лише при досягненні стійкої ремісії протягом понад 24 міс. Існують певні критерії відсутності активності захворювання, а саме: відсутність суглобів з активним артритом, лихоманки, висипу, серозиту, спленомегалії або генералізованої лімфаденопатії, пов'язаних з ЮРА, увеїту, а також швидкість осідання еритроцитів або рівень С-реактивного білка в межах норми чи відсутність зв'язку їх підвищення з ЮРА, тривалість ранкової скутості <15 хв.

Отже, питання відміни імунобіологічної терапії можна порушувати тільки за умови стійкої ремісії протягом двох років і більше.

У разі необхідності вибору імунобіологічної терапії для дорослого пацієнта з ЮРА в анамнезі немає доказів того, що якийсь конкретний інгібітор фактора некрозу пухлини (ФНП) має бути використаний передусім у терапії РА. Також немає доказів того, що один інгібітор ФНП є більш ефективним, ніж будь-який інший, у терапії РА (категорія В). Дані одного з останніх метааналізів рандомізованих клінічних досліджень свідчать, що етанерцепт, адалімумаб та інфліксимаб були співставними за ефективністю (категорія А). У цьому метааналізі також було показано, що етанерцепт був безпечнішим, ніж адалімумаб або інфліксимаб.

У разі неадекватної терапії слід розглянути питання про перехід на інший імунобіологічний препарат або призначення альтернативних стратегій лікування. Якщо перший імунобіологічний препарат був неефективним, то існують докази, що може бути успішно використаний другий імунобіологічний препарат. Після відміни першого імунобіологічного препарату необхідний певний період вимивання перед початком застосування іншого біологічного препарату. Так, існують припущення, що мінімальний період вимивання після відміни етанерцепту становить 3 тижні, тоцилізумабу – 4 тижні, адалімумабу або інфліксимабу – 8 тижнів.

Ще одна важлива проблема, з якою стикається дорослий ревматолог, – це проблема ГК-індукованого остеопорозу в осіб молодого віку з ЮРА в анамнезі. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини у таких хворих зумовлено наявністю хронічного персистуючого запалення та системним використанням ГК. Зміни кісткової тканини у пацієнтів з ЮРА пов'язані з локальною (навколосуглобовою остеопенією) і системною втратою кісткової маси (системним остеопорозом). Патофізіологія цього процесу є багатофакторною і включає, зокрема, дію прозапальних цитокінів та побічні ефекти ГК, що призначаються в комплексній терапії ЮРА. Результати клінічних досліджень у пацієнтів з ЮРА свідчать про надмірну активацію остеокластогенезу і пригнічення процесу формування кісток. Крім того, зниження фізичної активності, м'язові атрофії, викликані високою активністю захворювання, та обмеження рухів також пов'язані з втратою кісткової маси. Усе це може призвести до системної або локальної затримки росту. Крім того, за відсутності профілактичних заходів щодо розвитку остеопенічного синдрому при ЮРА переломи кісток можуть розвиватися навіть у ранньому віці.

Клінічна картина остеопорозу найчастіше є малосимптомною. У разі підозри на остеопороз та з метою своєчасної діагностики рекомендовано проводити денситометрію за наявності таких клінічних ознак: тривалий, майже постійний біль у спині, який зумовлює потребу у відпочинку протягом дня, зменшення зросту більше ніж на 3 см, або у дітей та підлітків – відставання в зрості від однолітків. Проте, на жаль, найчастіше остеопороз дебютує ускладненнями, а саме низькоенергетичними переломами. Хоча ГК-індукований остеопороз має високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань, відносно невеликій кількості пацієнтів, які отримують постійне лікування ГК, проводять адекватну діагностику остеопорозу та профілактичну терапію. Причиною цього може бути відсутність чіткого розуміння проблеми остеопорозу в дитячому віці, неповна оцінка ризиків ускладнень лікарем, висока складність основних принципів лікування та контролю за ним, недотримання режиму терапії хворим. Таким чином, для боротьби з остеопенічним синдромом та відставанням у зрості у всіх пацієнтів з ЮРА слід здійснювати ретельний моніторинг активності захворювання та, у разі неефективності або недоцільності базисної терапії, – її корекцію, особливо контроль прийому ГК з метою максимального зменшення як дози, так і тривалості прийому препаратів цієї групи. Крім того, обов'язковою є зміна способу життя з акцентом на фізичну активність, ЛФК та дієту, збагачену кальцієм, фосфором, магнієм, білком. Обов'язковим також є визначення рівня кальцію й вітаміну D в сироватці крові, їх медикаментозна корекція в адекватних дозах. Рутинним має стати проведення таким пацієнтам денситометрії для своєчасного призначення засобів корекції змін стану кісткової тканини та попередження розвитку остеопорозу.

Препаратами першої лінії для лікування ГК-індукованого остеопорозу у дорослих хворих є бісфосфонати (БФ). На сьогодні в Україні зареєстровано БФ як для перорального (алендронат, ризедронат та ібандронат), так і для парентерального введення (памідронат, ібандронат, золедронова кислота). Здатність БФ впливати на остеокласти та пригнічувати тим самим резорбцію кісткової тканини визначає їх лікувальну дію. Досвід застосування БФ при остеопорозі у дітей та підлітків з ревматичними захворюваннями вичерпується невеликою кількістю публікацій. Проте, незважаючи на проведені дослідження, до цього часу відсутні чіткі показання для призначення БФ у дітей та підлітків. У зв'язку з великою кількістю побічних ефектів і відсутністю даних щодо впливу БФ на кісткову тканину в молодому віці препарати цієї групи слід застосовувати у разі неефективності терапії препаратами кальцію, вітаміну D та/або за наявності компресійних переломів тіл хребців і стійкого вираженого больового синдрому. Обов'язковою умовою призначення БФ є інформована згода батьків пацієнтів та вік >14 років.

Отже, проблема передачі ведення пацієнта з ЮРА від дитячого до дорослого ревматолога полягає в тому, що ЮРА має різний перебіг та може характеризуватися довготривалими ремісіями. Існують різні клінічні варіанти ЮРА, з якими дорослі ревматологи не завжди є обізнаними. Тому при встановленні діагнозу РА з дебютом у дитячому віці дорослий ревматолог має враховувати варіант перебігу ЮРА у дитячому віці, а дитячі ревматологи повинні формулювати діагноз згідно з класифікацією ILAR з обов'язковим визначенням АНА, РФ та HLA B27. Проблема ГК-індукованого остеопорозу у дорослих та підлітків з ЮРА є актуальною і потребує активного виявлення та корекції. Необхідно проводити навчання як пацієнтів з ЮРА, так і дорослих та дитячих ревматологів для створення команди, яка спільно працюватиме для досягнення мети.

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

У середньому понад 8000 відвідувань на день

Иммуногенность и анти-ФНО-терапия: влияние на эффективность и возможности коррекции

13 мая в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Международные и отечественные лечебно-диагностические стандарты для врача общей практики». Доклад кандидата медицинских наук Дмитрия Леонидовича Федькова (кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев), прозвучавший в рамках мероприятия, был посвящен вопросам эффективности биологической терапии в ревматологической практике.

Д.Л. Федьков

Д.Л. Федьков отметил, что применение биологических агентов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), является высокоэффективным методом лечения ревматологических заболеваний, однако проблема отсутствия ответа на терапию или снижения ее эффективности у некоторых пациентов остается нерешенной до сегодняшнего дня.

Отсутствие эффективности анти-ФНО-терапии может быть первичным и вторичным. Если на фоне лечения достичь необходимого результата не удается изначально, неэффективность расценивают как первичную. Потенциальными причинами первичной неэффективности могут выступать следующие факторы:

1) особенности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, в частности незначительная роль в реализации воспалительных реакций ФНО;

2) низкая биодоступность препарата (имеют значение масса тела и пол больного, наличие специфических антител и др.);

3) высокая иммуногенность лекарственного средства, полностью нивелирующая его действие;

4) наличие интеркуррентной патологии.

О вторичной неэффективности терапии идет речь, когда конечная точка достигнута (то есть заболевание становится контролируемым), однако при этом возникают побочные эффекты, требующие отмены препарата, либо наблюдается повышение активности заболевания, обусловливающее необходимость увеличения дозы лекарственного средства.

Очевидно, что эффективность ингибиторов ФНО имеет не классовый, а индивидуальный характер, поскольку представители этой группы обладают различными фармакокинетическими характеристиками, а также разной степенью иммуногенности.

Если рассматривать роль фармакокинетических свойств препарата, то следует вспомнить о существовании концепции «терапевтического окна», нижней границей которого служит минимально эффективная, а верхней – максимально безопасная концентрация лекарственного средства в плазме крови. Возможность поддержания плазменных концентраций препарата в рамках «терапевтического окна» зависит от его фармакокинетических характеристик. Ингибитор ФНО этанерцепт, вводимый в дозе 25 мг 2 раза в неделю, характеризуется гладким (синусоидальным) профилем концентрации. Следовательно, риск ее выхода за пределы «терапевтического окна» незначителен. Напротив, для другого представителя группы – инфликсимаба – характерен остроконечный профиль концентрации, что может увеличивать вероятность ее подъема выше лимита безопасности и падение ниже предела эффективности.

Этанерцепт также отличается от других ингибиторов ФНО и меньшей степенью иммуногенности, что определяется строением молекулы. Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой моноклональные антитела – химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб). Количество возможных эпитопов, к которым могут вырабатываться антитела, обусловливает общую иммуногенность. Так, к инфликсимабу и адалимумабу синтезируются 3 вида различных антител. Последние обладают особо выраженной способностью нейтрализовать терапевтическую эффективность агента, поскольку связываются с той частью его молекулы, которая тропна к ФНО. Сформировавшиеся малые иммунные комплексы (преимущественно IgG-димеры) достаточно медленно, на протяжении недель, выводятся из организма. Влияние антител на терапевтическую эффективность адалимумаба продемонстрировано в работе G. Bartelds и соавт. (2011). Было показано, что среди пациентов с ревматоидным артритом (РА; n=272), которым адалимумаб вводили на протяжении 3 лет, антитела образуются в 28% случаев. При сопоставлении результатов лечения адалимумабом у пациентов с наличием (I группа) и отсутствием (II группа) антител оказалось, что в I группе низкая (DAS28 <3,2) и минимальная (DAS28 <2,6) активность заболевания отмечались в 13 и 4% соответственно, тогда как во II группе – в 48 и 34% соответственно (p<0,05 для обоих сравнений). Кроме того, у больных с образовавшимися антителами адалимумаб гораздо чаще отменяли вследствие неэффективности проводимой терапии (относительный риск 3,0; 95% доверительный интервал 1,6-5,5; p=0,001). В целом на основании результатов исследования был сделан вывод, что образование антител к адалимумабу приводит к более частому/раннему прекращению терапии, а также ассоциируется с более высокой активностью РА и меньшей вероятностью наступления ремиссии.

C. Plasencia и соавт. (2012) установили, что у больных с антителами к инфликсимабу препарат отменяли в среднем через 4,25 года, тогда как у пациентов, у которых антитела не обнаруживались, терапия продолжалась в среднем 8,2 года (p=0,01). По данным C. Plasencia и соавт. (2011), которые определяли значение индекса ASDAS на фоне терапии инфликсимабом у больных с анкилозирующим спондилоартритом (АСА), активность заболевания в любой момент лечения (через 6 мес, 1 год, >4 лет) была выше при наличии антител к препарату. Согласно данным E. Ducourau и соавт. (2011) медиана длительности терапии инфликсимабом при условии отсутствия антител составляет 16,0 мес, а в случае их наличия – 9,5 мес.

Необходимо отметить, что эффективность биологического агента определяется также титром образовавшихся к нему антител. Так, при низком значении этого показателя инактивируются не все участки молекулы, ответственные за связывание цитокинов. В результате клиническая эффективность препарата, если и снижается, то частично.

Исходя из этих представлений, было предложено 2 пути повышения эффективности биологической терапии. Один из них сводится к комбинации анти-ФНО-терапии с препаратами базисной терапии (в частности – с метотрексатом) для снижения продукции цитокинов. Другой путь заключается в интенсификации терапии ингибитором ФНО (увеличение дозы и/или частоты введений), однако вопрос о целесообразности такой стратегии остается открытым. Эффективность интенсификации терапии ФНО оценивали в исследовании с участием больных АСА, получавших инфликсимаб, и пациентов с псориазом, которым была назначена терапия адалимумабом. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в случаях, когда недостаточная эффективность биологических агентов вызвана образованием антител, ее невозможно преодолеть повышением дозы или частоты введений препарата.

В отличие от адалимумаба и инфликсимаба этанерцепт при образовании к нему антител не утрачивает терапевтической эффективности. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования этанерцепта у пациентов с псориазом. Оказалось, что на протяжении всего периода наблюдения (12, 24, 36, 48, 60 и 72 нед) эффективность этанерцепта (ответ по PASI 50 и 75) не зависела от наличия/отсутствия антител к нему. О клинической значимости этого феномена косвенно свидетельствуют результаты исследования DART, в котором сопоставляли эффективность терапии этанерцептом, адалимумабом и инфликсимабом. Было показано, что среди пациентов, получавших этанерцепт, доля лиц, требовавших увеличения дозы препарата, составляла 2,5%, тогда как на фоне лечения адалимумабом и инфликсимабом частота случаев интенсификации терапии достигала 9,6 и 35,0% соответственно (p<0,001). Доля пациентов, которым увеличивали дозу базисного препарата и/или глюкокортикоида, составила 19% в группе этанерцепта, 28% (p=0,022) – в группе адалимумаба и 47% (p<0,001) – в группе инфликсимаба. Таким образом, лечение этанерцептом достоверно реже, чем лечение адалимумабом или инфликсимабом, требует интенсификации терапии.

Это важный момент, поскольку увеличение дозы ингибитора ФНО ведет к резкому удорожанию лечения. Например, у больных с РА повышение дозы биологического агента ассоциируется с увеличением общих расходов (на 54-72%) и расходов на медикаменты (на 67-75%). Однако даже при необходимости интенсификации терапии этанерцепт демонстрирует более привлекательные фармакоэкономические характеристики. Так, если увеличение дозы адалимумаба и инфликсимаба повышало стоимость анти-ФНО-терапии на 27-43% и 6-75% соответственно, то аналогичный показатель для этанерцепта не превышал 19%. Также для больных, получающих более высокие дозы этанерцепта, меньшей оказалась и общая стоимость терапии (Moots et al., 2013).

Антитела, образующиеся при лечении биологическими агентами, могут не только влиять на их клинические эффекты, но и обусловливать ряд нежелательных реакций: развитие анафилаксии, феномена Артюса и сывороточной болезни. Действительно, у пациентов с РА, получающих инфликсимаб, повышается частота инфузионных реакций, которые в 10,5% случаев связаны с образованием антител к этому препарату. Аналогичная закономерность наблюдается и у больных, которые получают инфликсимаб по другим показаниям. При введении этанерцепта вероятность инфузионных реакций ниже.

Докладчик коснулся и вопроса о возможном повышении риска артериальных и венозных тромбоэмболий на фоне анти-ФНО-терапии. Теоретически иммунные комплексы, которые состоят из биологического агента и антител, могут, повышая свертываемость крови, увеличивать риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Некоторые авторы (N. Petitpain et al., 2009; S. Virupannavar et al., 2010) сообщают о ТЭО у пациентов, получавших анти-ФНО-терапию. Тем не менее после поправки на другие факторы, потенциально способствующие возникновению тромбоза, связь риска ТЭО и наличия антител к биологическим агентам не подтвердилась. Эти выводы в полной мере относятся и к этанерцепту.

Низкий риск развития реакций на введение препарата, более высокая вероятность сохранения терапевтической эффективности на протяжении всего срока лечения и благоприятные фармакоэкономические характеристики этанерцепта являются важными преимуществами, что следует учитывать при выборе ингибитора ФНО. Данные особенности этанерцепта предопределяют более высокую приверженность пациентов к такому лечению по сравнению с аналогичным показателем на фоне использования других препаратов для анти-ФНО-терапии. Это подтвердили результаты анализа шведского регистра ARTIS и рандомизированного клинического исследования OSCAR, в которых изучали эффективность анти-ФНО-терапии у пациентов с РА и псориазом. Длительность наблюдений составляла около 5 лет. В обоих исследованиях отмена этанерцепта происходила достоверно реже в сравнении с инфликсимабом и адалимумабом.

Результаты изучения иммуногенности ингибиторов ФНО способствовали попыткам разработки алгоритма, направленного на преодоление первичной/вторичной неэффективности биологической терапии. Необходимо принять во внимание следующее:

1) клинический ответ на биологические агенты обусловлен комплексом различных факторов;

2) иммуногенность препарата является лишь одним из множества механизмов, снижающих эффективность лечения;

3) для определения основного механизма, снижающего эффективность биологического агента, необходимо определять концентрации действующего вещества в плазме крови, а также наличие и титр антител к препаратам. Однако даже использование такого подхода не гарантирует достижения терапевтической эффективности в 100% случаев.

В соответствии с результатами измерения концентраций препарата и антител у больных с недостаточной эффективностью биологической терапии выделяют 4 распространенные ситуации.

1. *Концентрация препарата оптимальная, антитела отсутствуют.* В таком случае основной вопрос сводится к тому, вовлечен ли в патологический процесс ФНО. Если неинфекционная природа воспаления подтверждается, биологический агент следует заменить на базисный препарат. Если же воспаление является инфекционным, необходимо выявить и лечить сопутствующее заболевание.

2. *Концентрация препарата оптимальная, антитела обнаруживаются.* Объяснением полученного результата может быть наличие ненейтрализующих антител либо ложноположительный результат иммуноферментного анализа. Необходимо определить уровень препарата и нейтрализующих антител. При отсутствии каких-либо изменений тактика должна быть аналогична описанной в пункте 1.

3. *Концентрация препарата снижена, антитела отсутствуют.* Скорее всего, по каким-либо (неиммунологическим) причинам снижена биодоступность агента, преодолеть которую можно, увеличив его дозу или кратность введений.

4. *Концентрация препарата снижена, антитела обнаруживаются.* Биодоступность агента уменьшена из-за его иммуногенности. Оптимальная тактика в этой ситуации – переход на другой ингибитор ФНО с более благоприятным иммунологическим профилем (например, этанерцепт).

Подготовила ***Наталья Очеретяная***

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
WUKENB0315027

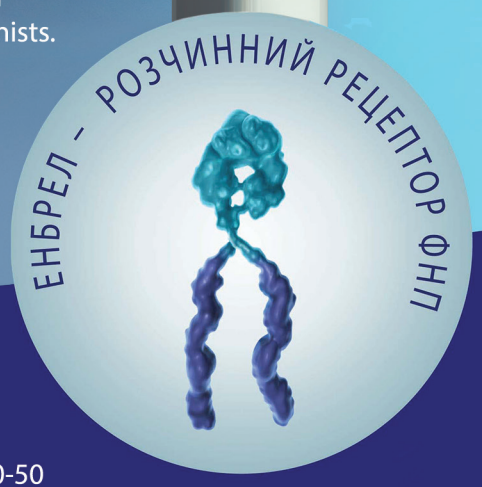
ЕНБРЕЛ працює інакше: це сприяє довготривалим перевагам в ефективності при лікуванні Ваших пацієнтів

ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП – імітує дію природніх рецепторів ФНП[1,2]

Немає потреби нарощувати дозу або збільшувати частоту прийому препарату[1,2]

- **Розчинний рецептор ФНП**
- **Зручний спосіб введення**

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел. Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



Pfizer

За додатковою інформацією звертатися у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608, м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50

Енбрел®
етанерцепт

Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок p75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненному шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ин'єкцій №4 у пластиковому контейнері.
Коротка інструкція для медичного застосування.
Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базісну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування тяжкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; поліартикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базісну терапію; тяжкий активний анкілозуючий спондиліт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапій або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріаза у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвил). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псориазі аналогично, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два раза в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальная разова доза 25 мг)два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсіс або ризик виникнення сепсіса. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. **Побічна дія:** Інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатітах В та С, злоякісних новоутвореннях та гематологічних порушеннях в анамнизі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** сумісне застосування з анакінрою, абатацептом та сульфалазином не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Этанерцепт - хімерний білок рецептора фактора некроза опухолі людини та p75Fc, отриманий по технології рекомбінантої ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво №. UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

Для лікування Ваших пацієнтів зі стабільною стенокардією[1]

Ранекса®
ранолазин

Інноваційний антиангінальний препарат

- знижує частоту нападів стенокардії[2,3]
- збільшує толерантність до фізичного навантаження[2]
- не впливає на гемодинаміку[4]

Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)
Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг
Показання.
Лікування стабільної стенокардії.
Протипоказання.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.
- Одночасне призначення потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).
- Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Ia (наприклад, хінідин) або класу III (наприклад, дофелітид, соталол), крім аміодарону.

Побічні реакції.
Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інгібітори CYP3A4 та P-gp.
Ранолазин є субстратом CYP3A4, тому інгібітори CYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
Ранолазин є субстратом P-gp. Інгібітори P-gp (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно зниження дози препарату.
При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлункових аритмій.

UA_Ran-01-2014_V4_Visual

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ
Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату.

Р. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02 від 16.04.2014

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса №400 від 16.06.2014;
2. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;
3. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;
4. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

німесулід

Німесил®

- 30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу
- курс лікування до 15 діб

Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- **низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються[2, 3, 4]**
- **висока антиколагеназна активність[5*]**
- **інгібує IL-1[6*,**], IL-6 [6*,**,7] та субстанцію "P" [7]**
- **додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)[8*]**

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

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС М01А Х17.

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.**

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

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

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

Виробник Німесил®: Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджіанато, 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 Dafety 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

РП № UA/9855/01/01
Nimes_01_2014_Visual. Затверджено до друку 12.09.2014