

Вплив медикаментозної корекції залізодефіциту на толерантність до фізичного навантаження, функціональний стан міокарда та показники неспецифічного запалення у хворих із хронічною серцевою недостатністю та супутньою анемією у разі відсутності явних причин втрати заліза: найближчі результати

К.М. АМОСОВА, В.М. ЦАРАЛУНГА, Б.О. ПОНУР

Резюме. Проведена оцінка впливу медикаментозної корекції залізодефіциту на толерантність до фізичного навантаження та функціональний стан міокарда у хворих із хронічною серцевою недостатністю коронарогенного генезу із супутньою анемією у разі відсутності явних причин втрати заліза, шляхом його прийому всередину при 3-місячному нагляді.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза.

The effect of drug correction of iron deficiency on the exercise capacity, functional state of myocardium and indexes of heterospecific inflammation in patients with chronic heart failure accompanied by anemia in the absence of obvious causes of iron loss: immediate outcomes

K. AMOSOVA, V. TSARALUNGA, B. PONUR

Summary. Purpose of the research work – to assess the impact of drug correction of iron deficiency in patients with chronic heart failure of koronarogene genesis with concomitant iron deficiency anemia without apparent causes of iron loss, by its intake, on the exercise capacity and functional state of myocardium at 3-month follow-up.

Key words: chronic heart failure, anemia, iron deficiency.

УДК 616.12:615

**Зниження ризику кровотеч при проведенні
антитромботичної терапії у пацієнтів
з гострим коронарним синдромом**

Л.П. АНТОНЕНКО, Ю.А. КОБІРНІЧЕНКО

Резюме. У статті наведено основні особливості антикоагулянтів і антиагрегантів, які використовують найчастіше. Розглянуто чинники, які впливають на ефективність та безпечність їх застосування, ризик виникнення кровотеч, а також індивідуальні особливості пацієнтів, що можуть впливати на вибір схеми лікування.

Ключові слова: антитромботична терапія, антиагрегантна терапія, ризик кровотечі.

Тромбоз є визнаним значущим чинником розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), і застосування в разі його розвитку комбінованої анти-

тромботичної терапії рятує життя, але створює додатковий ризик кровотечі. Серед госпіталізованих пацієнтів з ГКС «великі» кровотечі виникають у 3–15% випадків [1–4]. Суттєво знижуючи кількість ішемічних подій, така терапія збільшує ризик кровотечі на 1–2% на рік [5]. Ризик та переваги антитромботичної терапії вивчали в багатьох великих рандомізованих дослідженнях. Однак безпечність антитромботичної терапії на практиці значно залежить від індивідуальних особливостей пацієнта.

Антитромботична терапія охоплює різні групи препаратів, що відрізняються фармакологічними властивостями, ефективністю та безпечністю застосування:

1. Антитромбоцитарні препарати:

- що впливають на каскад арахідонової кислоти (ацетилсаліцилова кислота (АСК));
- що впливають на синтез макроергів тромбоцитів (клопідогрел, дипіридамо́л);
- антагоністи глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів (абсиксимаб, ептифібатид тощо).

2. Інгібітори фібрину:

- що опосередковано інгібують тромбін (нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин);
- що безпосередньо інгібують тромбін (бівалірудин, гірудин тощо).

3. Непрямі антикоагулянти:

- похідні індолу (феніндіон);
- похідні кумарину (варфарин, синкумар тощо).

Безпечність антитромбоцитарних препаратів вивчають у контрольованих рандомізованих дослідженнях на підставі досягнення кінцевих точок – «великих» кровотеч, визначення яких дещо відрізняються залежно від дизайну досліджень (інтракраніальний крововилив; кровотеча із суттєвим зниженням концентрації гемоглобіну; гемодинамічно значущі кровотечі, що потребують гемотрансфузії або застосування інтервенційних технологій; такі, що призвели до смерті пацієнта). За даними досліджень, серед пацієнтів із ГКС виникнення «великих» кровотеч призводить до 5-разового підвищення ризику смерті впродовж перших 30 днів, та підвищення його на 50% у період до 6 міс [6].

На вибір препаратів для антитромботичної терапії та їх комбінованого призначення впливає первинна оцінка індивідуальних особливостей пацієнта, наявної супутньої патології (таблиця), лікарських засобів, що попередньо або одночасно використовують.

Дієта, бідна на білок, може призводити до зменшення зв'язування варфарину з білком та збільшення кількості незв'язаної активної речовини.

**Вплив індивідуальних особливостей пацієнта
на ризик тромбозу або кровотечі**

| Фактор | Ризик тромбозу * | Ризик кровотечі |
|--|-------------------------|------------------------|
| Вік | +++ | ++ |
| Жіноча стать | н/д | ++ |
| Порушення функції нирок | +++ | +++ |
| Анемія | ++ | +++ |
| Депресія ST або елевація ST | +++ | + |
| Передня локалізація інфаркту міокарда | ++ | н/д |
| Блокада лівої ніжки пучка Гіса | + | н/д |
| Підвищення концентрації кардіоспецифічних ферментів | +++ | + |
| Підвищення частоти серцевих скорочень | ++ | ++ |
| Підвищення систолічного артеріального тиску | ++ | ++ |
| Серцева недостатність | +++ | ++ |
| Захворювання периферичних судин або порушення мозкового кровообігу | ++ | ++ |
| Цукровий діабет | ++ | + |
| Низька маса тіла | + | ++ |
| Кровотечі в анамнезі | н/д | ++ |

Примітка. * Охоплює смерть внаслідок інфаркту міокарда. ** Визначення «великих» кровотеч згідно з критеріями моделі GRACE [7], CRUSADE score [4], моделі кровотеч ACUTY. + – наявність зв'язку між чинником та ризиком кровотечі або тромбозу, кількість знаків – його силу; н/д – немає даних.

На ефективність антитромботичної терапії впливають також генетичні чинники. Так, відомо, що мутація в цитохромі P450 2C9, що метаболізує варфарин, змінює його ефективну дозу [8, 9]. В осіб з такою мутацією ризик кровотечі на початку лікування підвищений у 2–3 рази, але може бути знижений корекцією дози [10, 11]. Мутація в цитохромі P450 2C19, що перетворює клопідогрел в активну форму, впливає на концентрацію активного препарату, суттєво підвищуючи ризик тромбозу [12, 13]. Обидві ці мутації наявні приблизно у 25–30% осіб загальної популяції.

Система цитохрому P450 впливає на ефективність і безпеку антитромботичної терапії й іншими шляхами. Вживання грейпфрутового

соку також впливає на активні рівні препаратів, що метаболізуються системою цитохрому СYP 450. Куріння стимулює метаболічний шлях цитохрому P450, тому у тих, хто курить, спостерігають більш високі рівні активної форми клопідогрелу [14].

Однчасне застосування варфарину та аміодарону, алопуринолу та багатьох антибіотиків, деяких протигрибкових засобів може потенціювати його ефект, збільшуючи ризик кровотечі. Впливати на ефект варфарину також можуть гінкго, папайя, часник, шавлія, звіробій, женьшень, продукти, що містять вітамін К (ківі, м'ята, горох, шпинат тощо). Деякі інгібітори протонної помпи (омепразол, ланзопразол) знижують ефективність клопідогрелу при одночасному застосуванні [15, 16]. Підвищує ризик кровотеч одночасне застосування клопідогрелу та варфарину [17]. Прийом нестероїдних протизапальних засобів, особливо інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) 2, під час прийому ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик виникнення кровотечі. Препарати групи дигіталісу, тетрацикліни, нікотин, нітрогліцерин, кортикотропін, тироксин зменшують антикоагулянтну дію гепарину.

Лихоманка, гіпертиреоз, порушення функції печінки потенціюють ефект варфарину, при гіпотиреозі можливе зниження його ефективності.

Адекватне та безпечне проведення антитромботичної терапії потребує початкового та регулярного подальшого лабораторного та інструментального моніторингу залежно від особливостей препарату, що полягає в контролюванні часу згортання крові, міжнародного нормалізованого відношення тощо. Перспективним, враховуючи поширеність використання антиагрегантів, є визначення функції тромбоцитів (агрегації, адгезії) для визначення резистентності до лікування або підбору індивідуальної дози препарату [18].

Література

1. Stone G.W. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G.W. Stone, B.T. McLaurin, D.A. Cox et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 2203–2216.
2. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction// *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 673–682.
3. Chesebro J.H. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge / J.H. Chesebro, G. Knatterud, R. Roberts et al. // *Circulation.* – 1987. – Vol. 76. – P. 142–154.
4. Subherwal S. Baseline risk of major bleeding in non–ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score / S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1873–1882.

5. Aronow H.D. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial / H.D. Aronow, S.R. Steinhubl, D.M. Brennan et al. // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 157. – P. 369–374.
6. Eikelboom J.W. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes / J.W. Eikelboom, S.R. Mehta, S.S. Anand et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114: 774–782.
7. Nikolsky E. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach / E. Nikolsky, R. Mehran, G. Dangas et al. // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1936–1945.
8. Schwarz U.I. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U.I. Schwarz, M.D. Ritchie, Y. Bradford et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 999–1008.
9. Klein T.E. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data / T.E. Klein, R.B. Altman, N. Eriksson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 753–764.
10. Higashi M. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy / M. Higashi, D.L. Veenstra, L.M. Kondo et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P.1690–1698.
11. Taube J. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment / J. Taube, D. Halsall, T. Baglin // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 1816–1819
12. Mega J.L. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol.119. – P. 2553–2560.
13. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M.F. Fromm et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1925–1934.
14. Desai N. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel / N. Desai, J. Mega, S. Jiang et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol.53. – P. 1273–1278.
15. Ho M.P. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome / M.P. Ho, T.M. Maddox, L. Wang, et al. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 937–944.
16. Juurlink D. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko et al. // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 180. – P. 713–718.
17. Delaney J. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding / J. Delaney, L. Opatrny, J.M. Brophy, S. Suissa // *CMAJ.* – 2007. – Vol. 177. – P 347–351.
18. Gurbel P. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease / P. Gurbel, R. Becker, K. Mann et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1822–1834.

**Снижение риска кровотечений
при проведении антитромботической терапии
у пациентов с острым коронарным синдромом**

Л.П. АНТОНЕНКО, Ю.А. КОБИРНИЧЕНКО

Резюме. В статье приведены основные особенности наиболее часто используемых антикоагулянтов и антиагрегантов. Рассмотрены факторы, которые влияют на эффективность и безопасность их применения, риск возникновения кровотечений, а также индивидуальные особенности пациентов, которые могут влиять на выбор схемы лечения.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, антиагрегантная терапия, риск кровотечения.

Reducing the risk of bleeding during antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome

L. ANTONENKO, Y. KOBIRNICHENKO

Summary. The paper presents the main features of the most commonly used anticoagulants and antiplatelet agents, which affect it's efficiency and safety, and the risk of bleeding, as well as the individual patients features, which can influence on the choice of treatment regimen.

Key words: antithrombotic therapy, antiplatelet therapy, the risk of bleeding.

УДК 616.379-008.64

Застосування аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин при лікуванні цукрового діабету

Т.А. БІБІК, С.В. МАРКЕВИЧ, Д.Б. ШОРОХ

Резюме. У роботі показано ефективність комбінованого лікування цукрового діабету із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин.

Ключові слова: цукровий діабет, аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань із неухильною тенденцією до зростання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), частота його в середньому коливається від 1,5 до 3–4%, значно підвищуючись у розвинутих країнах світу (до 5–6%). При цьому майже 90% припадає на хворих із ЦД 2-го типу. У структурі