



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№6 (61)
грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Кандидат медичних наук

Галина Мостбауер

Ішемічна
хвороба серця
та еозинофільний
гранулематоз
із поліангіітом

Читайте на сторінці 13



Доктор медичних наук, професор

Олег Жарінов

Функціональна
діагностика:
звертаємося
до підручника

Читайте на сторінці 18



Кандидат медичних наук

Елена Романова

Роль и место амиодарона
в лечении сердечной
недостаточности
и нарушений
сердечного ритма:
когда нет альтернативы

Читайте на сторінці 25



Доктор медичних наук, професор

Ірина Головач

Сучасний менеджмент
активного псоріатичного
артрити: рекомендації
Американського
коледжу ревматологів
та Національної фундації
з псоріазу (2018)

Читайте на сторінці 29



Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік[®] від 19.03.2018 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК[®] показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ[®] становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ[®] можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікування засобом вивчені недостатньо. Для перорального застосування. АДЕНУРІК[®] застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні — Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
За детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік[®], затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №506 від 19.03.2018 р.
Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
Р.П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02
Аденурік[®] є зареєстрованою торгівельною маркою "Teijin Pharma Limited" Tokyo, Japan

UA_Adn_04_2018_V1_Print. Дата затвердження до друку: 08.06.2018

Представництво в Україні — Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

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

* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).



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

АТОРИС

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

аторвастатин

Роксера®

розувастатин

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



Вазиліп®

симвастатин

таблетки по 10 мг, 20 мг та 40 мг



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

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; інтерстиціальна хвороба легень; запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит; гепатит/жовтяниця, а також підвищення рівнів НbА1с. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі Р450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Вазиліп®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг або 40 мг симвастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01. **Фармакологічні властивості.** Симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації ЛПНЩ, помірно збільшує рівень ХС ЛПВЩ і знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію симвастатину. У пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин зменшує ризик розвитку макроваскулярних ускладнень, а отже, необхідність процедури ревааскуляції периферичних судин, ампутації нижніх кінцівок, а також знижує ризик виникнення виразок на ногах. У дослідженні 45 симвастатин зменшив ризик смерті на 30%, а ризик смерті від ІХС – на 42%. Симвастатин також зменшує ризик виникнення великих коронарних подій на 34% та значно знижує ризик летальних і нелетальних випадків ССЗ (інсульт і ПА) на 28%. **Показання.** Гіперхолестеринемія; первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Серцево-судинна профілактика: зниження серцево-судинної летальності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом, з нормальними або підвищеними рівнями холестерину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату. Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу. Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4, таких як ітраконазол, кетоконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, еритроміцин, кларитроміцин та ін. Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Дозу Вазиліпу® – від 10 мг до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози Вазиліпу® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг. **Побічні реакції.** Анемія; безсоння, депресія; головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, погіршення пам'яті; інтерстиціальна хвороба легень; запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит; гепатит/жовтяниця, летальна та нелетальна печінкова недостатність; висипання, свербіж, алопеція; міопатія, рабдоміоліз з нирковою недостатністю або без неї, міалгія, м'язові спазми, судом, міозити, поліміозити, тендопатія, іноді ускладнена розривами; еректильна дисфункція; астенія; збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинінази. При прийомі статинів, включаючи Вазиліп®, повідомляти про підвищення НbА1с і рівнів глюкози сироватки в стані натще. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері, по 4 або 12 блистерів у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Поена інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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



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

Корекція метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію

На основі даних, представлених в оновлених рекомендаціях Європейського товариства кардіології / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) з лікування артеріальної гіпертензії

У вказаних рекомендаціях ESC/ESH детально розглядаються ризики виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) на тлі супутньої патології, яка супроводжується порушеннями обміну речовин, зокрема діабету (ЦД) 2-го типу, метаболічного синдрому тощо. Також представлені алгоритми діагностики та критерії вибору тактики лікування і профілактики АГ.

АГ, що досі є актуальною та глобальною проблемою, рідко зустрічається ізольовано та часто супроводжується патологічними симптомами, які є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. На сьогодні доступно чимало методів визначення ймовірності виникнення цієї хвороби. Із 2003 р. у європейських рекомендаціях щодо профілактики ССЗ пропонується використовувати шкалу SCORE для системної оцінки коронарного ризику, оскільки туди включено детальні бази даних великої когорти пацієнтів із АГ.

Відповідно до даних SCORE, ступені ризику розвитку ССЗ в осіб із АГ можна умовно поділити на:

- дуже високий;
- високий;
- помірний;
- низький.

Критерії оцінки ризиків виникнення ССЗ (за 10 років) представлені в таблиці 1.

Порушення метаболізму мають мультиплікативний вплив на ризик розвитку ССЗ. Отже, оцінка ймовірності виникнення кардіоваскулярної події у пацієнта з АГ та супутніми метаболічними порушеннями протягом певного періоду часу є важливою складовою процесу визначення стратегії спостереження, лікування та профілактики таких хворих [2].

Статини та ліпідознижувальні препарати

У пацієнтів з АГ, особливо у випадках, коли наявні супутні ЦД 2-го типу чи метаболічний синдром, часто виявляють атерогенну дисліпідемію. Такий стан характеризується підвищеним рівнем тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та низьким рівнем ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

У рекомендаціях ESC/ESH вказано, що перевагу додавання статинів до стандартної антигіпертензивної терапії було достовірно доведено у дослідженні ASCOT-Lipid Lowering Arm (Sever P.S. et al., 2008) та інших клінічних випробуваннях [3, 4]. Крім того, звернено увагу на сприятливий ефект статинів для хворих без попередніх кардіоваскулярних подій. У дослідженнях ефективності застосування розувастатину JUPITER [15] та HOPE-3 [16] показано, що зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із вихідним рівнем <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) зменшувало вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень на 24-44%. Це обґрунтовує доцільність застосування статинів з метою профілактики у хворих на АГ із середнім та високим ступенем ризику розвитку ССЗ.

Як зазначено в останніх рекомендаціях ESC/EAS, у випадках, коли у пацієнтів з АГ наявні супутні ССЗ або ризик їхнього виникнення **дуже високий**, необхідне застосування статинів для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або зниження на ≥50%, якщо початковий рівень становить від 1,8 до 3,5 ммоль/л (від 70 до 135 мг/дл). У пацієнтів із **високим кардіоваскулярним ризиком** потрібно досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) або зменшити на ≥50%, якщо вихідна концентрація ХС ЛПНЩ знаходиться у діапазоні між 2,6 та 5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл) [5].

Також у рекомендаціях вказано на необхідність досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) та сприятливий вплив терапії статинами у пацієнтів з інсультом в анамнезі [6].

Антитромбоцитарна та антикоагулянтна терапія

Найчастіше ускладнення АГ пов'язані з тромбозом. Зокрема, це облітеруюче захворювання артерій нижніх кінцівок, серцева

недостатність (СН) або фібриляція передсердь (ФП), які є загальними станами, пов'язаними із тромбоемболією (системною або венозною) [7].

Питання антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії у пацієнтів з АГ було ґрунтовно розглянуто в Кокранівському метааналізі, що включав 4 рандомізованих дослідження за участю 44012 пацієнтів. Авторі дійшли висновку, що загальом ацетилсаліцилова кислота (АСК) не знижувала ризику розвитку інсульту чи кардіоваскулярних подій під час первинної профілактики у пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ) порівняно із плацебо та не попереджала ССЗ. Інша ситуація із проведенням вторинної профілактики: повідомлялося, що антитромбоцитарне лікування у хворих на АГ викликало абсолютне зменшення серцево-судинних ускладнень на 4,1% порівняно із плацебо [8].

Переваги також не були продемонстровані щодо застосування антикоагулянтної терапії самостійно чи в комбінації з АСК у пацієнтів з АГ за відсутності показань, що потребують антикоагулянтів, таких як ФП, венозна тромбоемболія [8]. В осіб із неконтрольованою АГ, що використовують антикоагулянтну терапію, існує ризик розвитку внутрішньочерепної чи великої кровотечі [9]. В подібних випадках слід звернути особливу увагу пацієнта на таку ймовірність.

Ризики розвитку кровотеч визначали за шкалою HAS-BLAND (рахували по 1 балу за кожну з ознак):

- АГ;
- порушення функції нирок/печінки;
- інсульт;
- кровотечі в анамнезі або схильність до них;
- літній вік (>65 років);
- застосування алкоголю/ліків одночасно.

Крім того, оцінювання включало наявність неконтрольованої АГ (сistolічний АТ >160 мм рт. ст.) як ще один із факторів ризику розвитку кровотеч [10]. Отримані дані необхідні для виокремлення пацієнтів із показником ≥3 відповідно до HAS-BLAND для наступного ретельнішого спостереження та регулярних оглядів таких хворих [8].

Рекомендації стосовно терапії факторів ризику ССЗ, асоційованих із АГ, наведені у таблиці 2.

Глюкозознижувальні препарати й АТ

Вплив нових глюкозознижувальних препаратів на рівень АТ та попередження серцево-судинних і ренальних ризиків, окрім очевидного ефекту на регуляцію концентрації глюкози у крові, привернув увагу спеціалістів після публікації рекомендацій Управління з контролю за харчовими продуктами та медикаментами США (FDA) щодо оцінки ймовірності розвитку кардіоваскулярних подій у нових підходах лікування ЦД 2-го типу. Новітнє покоління антидіабетичних засобів, таких як інгібітори дипептидилпептидази-4 та глюкагоноподібні агоністи пептиду-1,

м'яко знижує рівень АТ та вагу. Глюкагоноподібні агоністи пептиду-1 (ліраглутид і семаглутид) достовірно зменшують ризик розвитку ССЗ та загальну смертність у пацієнтів із ЦД 2-го типу (щодо визначення впливу вказаних препаратів на попередження СН необхідно провести ряд додаткових досліджень) [11, 12].

Інгібітори натрієво-глюкозного СО-транспортера-2 – єдиний клас лікарських засобів, що паралельно зі зменшенням рівня глюкози знижують АТ за межі прогнозованих показників відповідно до впливу на вагу. Емпагліфозин і канагліфозин продемонстрували скорочення СН, загальної і смертності від ССЗ, а також захисну дію на функцію нирок, а саме збільшення екскреції натрію та покращення тубулогломерулярного балансу [13, 14].

Підводячи підсумки вищевикладеного, варто зазначити, що глюкозознижувальна терапія у хворих на ЦД із супутньою АГ, без сумніву, має позитивний вплив не лише на метаболічні процеси, але й на зменшення ризиків розвитку серцево-судинних подій, СН, ренальних ускладнень.

Щодо антитромбоцитарної, антикоагулянтної терапії, АСК не рекомендовано використовувати для первинної профілактики осіб з АГ без ознак ССЗ. Проте для вторинної користь застосування антитромбоцитарних засобів у пацієнтів з АГ переважає над можливим негативним впливом. Терапія статинами доцільна і виправдана у багатьох категоріях хворих на АГ із метою лікування та профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

Література

1. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population, 2005.
2. Berry J.D., Dyer A. et al. Lifetime risks of cardiovascular disease, 2012.
3. Mancia G., De Backer G. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007
4. Piepoli M.F., Hoes A.W. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) / Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), 2016.
5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials, 2015.
6. Kernan W.N., Ovbiagele B. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association, 2014.
7. Lip G.Y. Hypertension and the prothrombotic state, 2000.
8. Lip G.Y., Felmeden D.C., Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension // Cochrane Database Syst Rev, 2011
9. Friberg L. et al. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, 2012.
10. Lip G.Y. et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. Thromb Haemost, 2011.
11. Marso S.P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, 2016.
12. Marso S.P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes, 2016.
13. Zinman B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes, 2015.
14. Neal B. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes, 2017.
15. Ridker P.M., Danielson E. et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N Engl J Med. – 2008. – 359. – P. 2195-2207.
16. Yusuf S., Bosch J. et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // N Engl J Med. – 2016. – 374. – P. 2021-2031.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Корекція метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію 3

Інфаркт міокарда та серцева недостатність: новини кардіології 2018 року 8-9

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: оновлені рекомендації Європейського общества гіпертензії і Європейського общества кардіологів 11-12

Реперфузійне повреждение миокарда: стратегия медикаментозной терапии 17

A.B. Курята 17

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника 18-21

О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць 18-21

Роль и место амиодарона в лечении сердечной недостаточности и нарушенного ритма: когда нет альтернативы 25

КАРДІОХІРУРГІЯ

Огляд рекомендацій щодо ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця 26-27

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання
Йти до мети. Щодня²⁻⁴



* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюванні, що супроводжується відкладенням кристалів урату, у тому числі при наявності тофусів та/або подермального артриту в даній час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 10.03.2018 р.
2. Toubac H, et al. Rheumatology 2014;53:1019.
3. Khamis D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46.
4. Schett G, et al. Ann Rheum Dis 2016;35:1414.

Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на цукрову хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостат 80 мг або 120 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. Показання. Лікування хронічної гіперурикемії при захворюванні, що супроводжується відкладенням кристалів урату, у тому числі при наявності тофусів та/або подермального артриту в даній час чи в анамнезі. Аденурік® показаний дорослим пацієнтам. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. Спосіб застосування та дози. Подагра. Рекомендована доза Аденурік® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (157 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу Аденурік® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. Ниркова недостатність. Пацієнти із порушеннями функцій нирок легкого або помірного ступеня корекції дози не потребують. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування Аденурік® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях 1027 пацієнтів, що застосовували дозу від 10 до 300 мг та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були застосування (напад) подагри, порушення функцій печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набригання. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на цукрову хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Менаріні – Фон Хейден GmbH, Лейпциг-артс 7-13, D-01997 Дрезден, Німеччина. За детальною інформацією звертайтеся до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України №506 від 19.03.2018 р. Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Р.П. №14113327/01/01, №14113327/01/02. Аденурік® є зареєстрованою торгівельною маркою Teijin Pharma Limited Tokyo, Japan.

Представництво в Україні – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна» (ФГХ). Адреса: м.Київ, вул. Березинська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA_Adr_04_2018_V1_Print. Дата затвердження до друку: 08.06.2018

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 років разом

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської муніципальної державної адміністрації, Canon.
Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Національної академії медичних наук України, НМАПО імені П. Л. Шупика, LMT Компанія LMT.
Організатори: Міністерство охорони здоров'я України, НМАПО імені П. Л. Шупика, LMT Компанія LMT.

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН 35, ЕКСПОНЕНТІВ 400, ВІДВІДУВАЧІВ 15000, НАУКОВИХ ЗАХОДІВ 65, ДОПОВІДАЧІВ 800, ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ 100.

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я
PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників
✓ Науково-практичні заходи
✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA **WWW.HCM.IN.UA**

ЗІМОВА ШКОЛА

Науково-практична школа НЕПіКа (Неврологія, Ендокринологія, Психіатрія і Кардіологія)
Закарпатська обл., Міжгірський р-н, 7 - 9 лютого 2019 р.

ЕКСПЕРТИ ШКОЛИ



В.І. СМОЛАНКА
д.м.н., професор, Ректор Ужгородського національного університету



Ю.М. СІРЕНКО
д.м.н., професор, завідувач відділом артеріальних гіпертензій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска



Л.К. СОКОЛОВА
д.м.н., керівник відділу клінічної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка



М.М. ОРОС
д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

НАУКОВІ НАПРЯМКИ

- Артеріальна гіпертензія;
- Інсульт: профілактика, менеджмент та наслідки;
- Головний біль: підходи діагностики, критерії та підходи до лікування;
- Підходи до діагностики люмбошалгії та принципи терапії;
- Цукровий діабет;
- Психосоматика

ФОРМАТ ШКОЛИ ОБ'ЄДНУЄ

- лекції з основних напрямків школи
- практичні обговорення
- командні розбори клінічних випадків
- дискусії з провідними експертами з міждисциплінарних питань школи

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09 oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 n.pasichnik@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua

Является ли подагра фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний?

Подагра – системное метаболическое заболевание, которое характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов. В основе возникновения подагры лежит повышение концентрации мочевой кислоты в крови – гиперурикемия. В статье J.A. Singh «When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor?» (Ann Rheum Dis, 2015; 74: 631–634) обсуждается возможная роль гиперурикемии и подагры в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и предлагаются пути снижения связанного с ними кардиоваскулярного риска.

Воспалительные заболевания, такие как, например, ревматоидный артрит, обычно связаны с повышенной вероятностью развития и более ранним дебютом ССЗ. Это может быть обусловлено не только традиционными, но и неочевидными факторами риска ССЗ, в частности, воспалением (del Rincon I.D. et al., 2001; Sattar N. et al., 2003).

L.E. Clarson et al. (2014) проанализировали британскую электронную базу данных первичной медицинской помощи Clinical Practice Research Database (CPRD), включавшую информацию о 3,5 млн пациентов врачей общей практики. Они сравнили 8386 лиц с подагрой с 39 766 без таковой и обнаружили, что у женщин она являлась фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), любого сосудистого события и заболеваний периферических сосудов, но не цереброваскулярной патологии. У мужчин сердечно-сосудистый риск, связанный с подагрой, был ниже.

Несмотря на высокий уровень доказательности, основанный, в частности, на большом размере выборки, исключении пациентов с ранее диагностированными ССЗ и поправке на важные ковариаты, исследование следует трактовать с учетом двух важных ограничений. Во-первых, диагноз подагры и большинство исходов ССЗ не были валидированы, а получены из первичных медицинских карт, что могло привести к некоторым ошибкам в классификации. Во-вторых, есть проблемы эпидемиологического характера: некоторые больные не обращаются за помощью, хотя имеют такую возможность, из-за слабой активности заболевания или собственных убеждений. Также возможны систематические ошибки в отборе участников и выявлении исходов: вероятность посещения врача общей практики пациентом с подагрой могла быть выше, чем таковой без подагры или здоровым человеком. Таким образом, выводы испытания L.E. Clarson et al. (2014) в целом применимы к населению Великобритании, но их уровень достоверности ниже, чем был бы при популяционном исследовании когорты.

Является ли подагра фактором риска возникновения ССЗ?

Гиперурикемия, одно из ключевых метаболических отклонений при подагре, как известно, ассоциируется с повышенным риском ССЗ, хотя причинно-следственная связь между ними пока не доказана (Johnson R.J. et al., 2003; Kim S.Y. et al., 2009, 2010; Feig D.I. et al., 2008). Гиперурикемия увеличивает вероятность развития ССЗ не так значительно, как традиционные факторы риска, но все же существенно. Установлено, что гиперурикемия является фактором риска заболеваний периферических сосудов, а также прогрессирования атеросклероза (Shankar A. et al., 2008; Baker J.F. et al., 2007). Что касается подагры, то данные исследований о ее влиянии на возможность возникновения ССЗ не всегда однозначны. Однако в ряде работ

показано, что подагра – независимый фактор риска ССЗ. Так, в испытании Framingham Heart Study подагра была связана с возрастанием вероятности развития ИБС у мужчин на 60% (Abbott R.D. et al., 1988). В популяционном исследовании M.A. De Vera et al. (2010) у женщин с подагрой отмечалось повышение относительного риска острого инфаркта миокарда на 39% (у мужчин – всего на 11%).

Роль эндотелиальной дисфункции и системного воспаления в повышении риска ССЗ у пациентов с подагрой

При подагре происходит острое воспаление суставов, которое является ответной реакцией на отложение в суставных и околосуставных тканях кристаллов уратов и проявляется острыми подагрическими приступами. В то же время вокруг микрофокусов развивается хроническое воспаление.

Гиперурикемия связана с эндотелиальной дисфункцией, которая может повышать риск возникновения ССЗ у пациентов с подагрой (Khosla U.M. et al., 2005). Кроме того, в зависимости от химического микроокружения, мочевая кислота может выполнять антиоксидантные или прооксидантные функции (So A., Thorens D., 2010). Возможно, она участвует в окислении липопротеинов атеросклеротических бляшек, что усиливает повреждение в коронарных артериях (Hayden M.R., Tyagi S.C., 2004).

Следует также учесть, что подагра ассоциирована с системным воспалением. При остром, а также обострении хронического подагрического артрита обычно повышается уровень маркеров системного воспаления – скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка (Roseff R. et al., 1987; Terkeltaub R. et al., 2009). Ранее была установлена связь системного воспаления с риском развития ССЗ у пациентов с такими заболеваниями, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка (del Rincon I.D. et al., 2001; Sattar N. et al., 2003; Bruce I.N. et al., 2003).

Модель, объясняющая повышение риска ССЗ у пациентов с подагрой, показана на рисунке. Здесь представлены механизмы развития ССЗ, хотя в связи с недостатком данных точно не указано, какие именно явления (гиперурикемия, острое, хроническое воспаление и др.) ведут к усилению факторов сердечно-сосудистого риска, к примеру, эндотелиальной дисфункции, окислению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Потенциальные патогенетические механизмы, обнаруженные у пациентов с подагрой, либо известны (сплошная линия), либо предполагаются (пунктирная линия). Соответствующим образом обозначена связь между этими механизмами и риском ССЗ. Так, корреляция между гиперурикемией и повреждением эндотелия, острым и хроническим воспалением установлена, тогда как между гиперурикемией, окислением ЛПНП и усилением других проатерогенных факторов – предполагается.

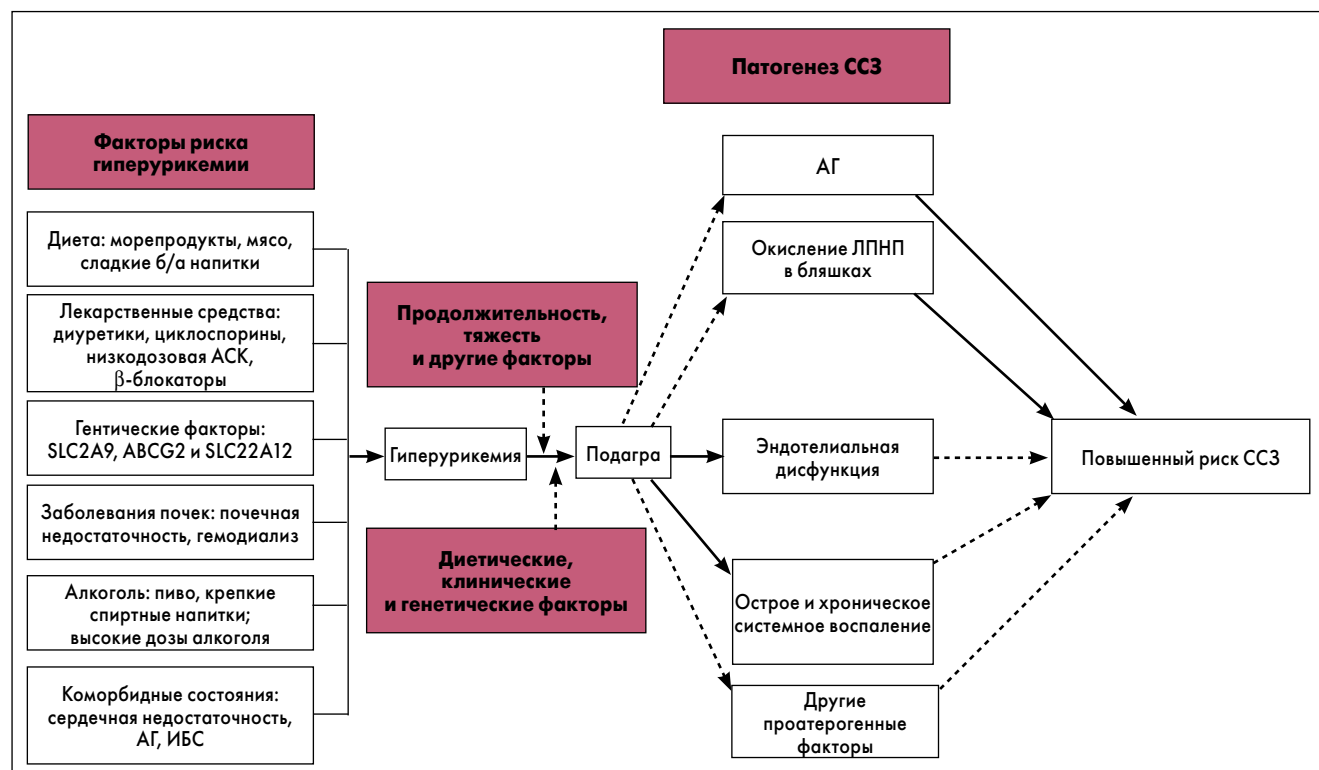


Рис. Возможные патогенетические пути повышения риска ССЗ у пациентов с подагрой

Примечания: Связь между подагрой и промежуточными событиями (эндотелиальная дисфункция и др.) может быть опосредована гиперурикемией или системным воспалением.
АСК – ацетилсалициловая кислота.

Почему риск ССЗ при подагре у мужчин и женщин различается?

В общей популяции риск развития ССЗ зависит от пола пациента. У женщин до наступления менопаузы он ниже, чем у мужчин-ровесников благодаря защитному действию эстрогена. Данное преимущество женщины теряют в постменопаузе, в связи с чем риск ССЗ у них быстро «догоняет» таковой у мужчин того же возраста. При этом основные факторы риска ССЗ для обоих полов совпадают: курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, семейная история ССЗ.

Согласно ранее полученным данным (De Vera M.A. et al., 2010; Clarson L.E. et al., 2014), повышение вероятности развития ССЗ, связанное с подагрой, более выражено у женщин в сравнении с мужчинами. Так, если абсолютный риск ССЗ при наличии подагры был 24,0/1000 человеко-лет наблюдения у мужчин и 23,1/1000 человеко-лет – у женщин, то при отсутствии подагры показатель составил 19,2 и 14,8 на 1000 человеко-лет наблюдения соответственно. Таким образом, различие в риске ССЗ у пациентов разных полов, не страдающих подагрой, практически исчезает, если заболевание установлено. Возможно, системное воспаление, которое развивается при подагре, у женщин имеет более значительный атерогенный эффект, чем у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования гендерных различий патогенеза ССЗ при подагре.

Должны ли пациенты с подагрой проходить скрининг для оценки факторов риска ССЗ?

С учетом простоты скрининга для оценки факторов риска ССЗ, у лиц с подагрой в возрасте старше 35 лет рекомендуется проводить анализы крови на липиды и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), мониторинг артериального давления и текущего статуса курения. При отклонении показателей от нормы следует поставить пациента в известность, обсудить возможности коррекции, назначить лечение.

Важно учитывать, что больные подагрой часто имеют сопутствующую патологию, которая может увеличивать вероятность развития ССЗ и, соответственно, также требует адекватного скрининга и контроля согласно рекомендациям EULAR (Zhang W., Doherty M. et al., 2006). Это не представляет сложностей, если пациент с подагрой получает медицинскую помощь у врача первичного звена, а не ревматолога. Тогда у таких больных единственным отличием от общей популяции будет более ранний возраст скрининга для оценки факторов риска ССЗ.

Что следует изменить в первичной медицинской помощи и ревматологической практике?

При подагре происходит повреждение органов-мишеней не только в костно-мышечной, но, согласно современным данным, и сердечно-сосудистой системе. Прогрессом в ведении больных подагрой можно считать улучшение исходов за счет упреждающей и ранней диагностики, а также оптимизации лечения ССЗ, то есть первичной профилактики. Влияние первичной профилактики на общественное и индивидуальное здоровье намного более существенно, чем вторичной и третичной. Весьма желательны ранние вмешательства у пациентов из групп высокого риска для модификации традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ до манифестации заболевания.

Ключевой шаг к уменьшению вероятности развития ССЗ – коррекция традиционных факторов риска, таких как АГ. Еще одним подходом может стать снижение системного воспаления при остром и хроническом подагрическом артрите путем проведения оптимальной уратснижающей (и противовоспалительной) терапии. Это поможет предупредить или отсрочить дебют ССЗ у пациентов с подагрой.

Кроме того, есть необходимость в проведении клинического исследования, в котором на большой выборке можно было бы оценить влияние лечения системного воспаления на риск развития ССЗ. Данные, полученные в таком испытании, вероятно, приведут к изменению клинической практики терапии подагры. В частности, интенсивное лечение подагры может стать ключом к улучшению ситуации с ССЗ у пациентов с данным диагнозом.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что большой объем данных свидетельствует о повышении вероятности развития ССЗ у пациентов с подагрой дополнительно к традиционным факторам ССЗ и независимо от них. При этом на относительный риск ССЗ у лиц с подагрой влияет пол. На основании имеющихся сведений целесообразным представляется мониторинг и регулярный скрининг больных подагрой в отношении ССЗ. Пациенты с подагрой и другими факторами риска ССЗ, такими как артериальная АГ, курение, сахарный диабет, гиперлипидемия и др., имеют высокий риск развития ССЗ. Системный подход, предусматривающий снижение уровня мочевой кислоты до целевого, а также раннюю диагностику и лечение ССЗ, может обеспечить улучшение исходов у лиц с подагрой.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**

З М І С Т

РЕВМАТОЛОГІЯ

Сучасний менеджмент активного
псоріатичного артриту:
рекомендації
Американського
коледжу ревматологів
та Національної фундації
з псоріазу (2018)

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна 29-32

Реалії сучасної ревматології:
огляд основних аспектів
науково-практичної конференції
Асоціації ревматологів
України

33-34

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Является ли подагра
фактором риска
сердечно-сосудистых
заболеваний?

5

Ішемічна хвороба серця
та еозинофільний
гранулематоз
із поліангіїтом

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, О.А. Атаманенко та ін. 13-15, 22-24

Влияние статинов
на функцию почек
у пациентов
с сахарным диабетом

28

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

ВАЛАРОКС

розувастатин / валсартан



Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10BX10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує ангіотензинпревенторний фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і гупіус брадикаліну, відповідно, він не підвищує рівні брадикаліну або речовини P1. Малоімовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А на мекалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату. 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як засіб терапії артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Запорованість печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; мюлатіс; супутній прийом циклоспору; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліярний цироз печінки або холестази; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Діти віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несподівані реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, набір ваги, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астена. **Упаковка.** По 10 таблеток у бістері; по 3 бістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** **Посилання:** 1. Allmy Report 2014. Kola, d. d., Novotesto, 2015 [http://www.krka.biz/en/]. 2. Evidence-based therapy with Kola's medicines [editorial]. Kola Med Farm 2014; 26(38). **ТОВ «КРКА УКРАЇНА»**, 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаворницька, 13, офіс 127, n/c 42. Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

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

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

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

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

Редакційна колегія

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
ТОВ «Тематичний проект «Здоров’я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

Свідоцтво КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37639

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Юридично підтверджений наклад.

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

Газету віддруковано у типографії ПП «Майстер Принт»
вул. К. Малевича, 31, м. Київ, 03150.

Підписано до друку грудень 2018 р.
Наклад 15 000 прим.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров’я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв’язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2019 р. у розділі «Охорона здоров’я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 рази на рік
Вартість передплати – 510,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров’я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:																	ТОВ «Тематичний проект «Здоров’я України 21 сторіччя»															
	Платник:																	ПАТ «УкрСиббанк»															
	Місце проживання:																																
	Отримувач:																																
	Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5				
	Призначення та період платежу:																																
	Платник:																																
	Контролер:																																
	Касир:																																
	Дата здійснення операції	Сума:																															
Платник:																																	
Місце проживання:																																	
Отримувач:																	ТОВ «Тематичний проект «Здоров’я України 21 сторіччя»																
Код ЄДРПОУ:	3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	7	6	2	8	8	5	3	2	0	0	3	5	1	0	0	5					
Призначення та період платежу:																																	
Платник:																																	
Контролер:																																	
Касир:																																	

Інфаркт міокарда та серцева недостатність: новини кардіології 2018 року

30 листопада у Києві в Інституті серця МОЗ України відбувся вже традиційний щорічний науково-практичний семінар, присвячений найактуальнішим питанням кардіології та кардіохірургії. Даний науковий захід пройшов за активною участю кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика (м. Київ), а також за сприяння департаментів охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації та Київської обласної державної адміністрації. На освітньому форумі були присутні близько 200 лікарів-кардіологів, терапевтів, кардіохірургів, реаніматологів, анестезіологів, лікарів із функціональної діагностики, слухачів та інтернів кафедр академії.

Із вітальним словом до учасників семінару звернувся генеральний директор Інституту серця МОЗ України, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Тодуров. Під час вступного слова лектор наголосив на важливості організаційних моментів, послідовності та етапності надання медичної допомоги кардіологічним пацієнтам із невідкладними станами. Висока кваліфікація спеціалістів і сучасні можливості кардіохірургії дозволяють врятувати життя осіб із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) у найкритичнішому стані. В контексті даної проблеми професор поділився власним досвідом хірургічного лікування таких пацієнтів.

За даними офіційної статистики МОЗ України, щорічно реєструється майже 50 тис. осіб із ГІМ, з яких помирає кожний 7-й пацієнт. Основна причина цього полягає у несвоєчасному зверненні хворих по медичну допомогу. Як наслідок, часто пацієнт поступає на вторинний і третинний рівень надання медичної допомоги вже у вкрай тяжкому стані, з ознаками кардіогенного шоку. Цим хворим неможливо виконати стентування коронарних артерій (КА), як правило, через багатосудинне ураження, а без хірургічного втручання смертність у таких випадках становить майже 100%.

Із січня 2011 р. по серпень 2018 р. в Інституті серця було екстрено прооперовано 247 осіб із ГІМ (192 пацієнти з елевацією сегмента ST) у перші 12 годин від початку захворювання. Як правило, за даними коронарографії в більшості випадків діагностували стовбурове атеросклеротичне ураження лівої коронарної артерії (ЛКА), причому спостерігалось переважання 3-судинного пошкодження стовбура ЛКА. Пацієнтами були переважно чоловіки середнього віку ($n=167$, $62 \pm 12,5$ років).

Крім того, кардіогенний шок було діагностовано в 42 хворих, у 20 з яких мала місце гостра мітральна недостатність. У таких ситуаціях перед хірургом постає нелегкий вибір: чекати логічного завершення чи спробувати врятувати життя хоча б одного пацієнта? Ця безвихідь і підштовхнула до проведення екстрених реваскуляризацій за допомогою аортокоронарного шунтування (АКШ) у таких хворих.

Так, АКШ виконали 205 пацієнтам, зокрема марокоронарне шунтування — 39, зі стабільною гемодинамікою. При цьому 40 хворим доопераційно були імплантовані стенти в інфаркт-залежну артерію, але процедура виявилася неефективною, тому їх екстрено прооперували.

Проведення хірургічних втручань у пацієнтів із ГІМ суттєво полегшує застосування методу екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), або так званої штучної легені. Це своєрідний апарат штучного

кровообігу, який можна використовувати у ранній післяопераційний період (до 3-4 тижнів), що дозволяє підтримати основні життєво важливі функції організму і надалі стабілізувати стан пацієнта.

Як наслідок, госпітальна летальність в Інституті серця після екстреної реваскуляризації міокарда в пацієнтів із ГІМ і нестабільною гемодинамікою становила 12,5% ($n=31$). Це свідчить про доцільність та ефективність подібної лікувальної тактики, адже хворі навіть у дуже тяжкому стані отримають шанс на життя.

Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов розповів про основні принципи лікування післяінфарктних хворих із позицій міжнародних стандартів та клінічної практики.

Як правило, у постінфарктний період ризик повторної ішемічної події в будь-якому судинному басейні є досить високим (Jernberg T. et al., 2014). Що стосується повторного ГІМ, то вірогідність його розвитку найбільша у перші 5 років (Figueras J. et al., 2002). При виписці пацієнта після ГІМ зі стаціонара важливо провести стратифікацію ризику повторного ГІМ шляхом оцінки насосної функції серця — фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), імовірності виникнення життєво загрозливих аритмій і наявності залишкових явищ ішемії міокарда. При цьому необхідне не тільки призначення адекватної терапії, але й правильне визначення терміну її тривалості.

Безумовно, як антиішемічна терапія після ГІМ доцільне використання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та β -блокаторів. Слід відмітити, що за результатами аналізу британського реєстру ($n=179\,810$), у пацієнтів із перенесеним ГІМ без дисфункції ЛШ та серцевої недостатності (СН) застосування β -блокаторів не впливає на річний прогноз виживання (Tatendashe B. et al., 2017). Але це не є аргументом на підтримку повної відмови від рутинного використання β -блокаторів у післяінфарктних хворих, принаймні протягом першого року після ГІМ.

Нещодавно з'явилися нові американські рекомендації стосовно вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) (Grundy S.M. et al., 2018). Основна позиція документа — це необхідність використання статинів у високих дозах у постінфарктних пацієнтів для досягнення оптимального рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності ($\leq 1,8$ ммоль/л). Крім того, у хворих високого ризику можна застосовувати гіполіпідемічні препарати, які селективно інгібують абсорбцію ХС (езетиміб) або інгібують пропротеїнову конвертазу субтилізин-кексинового типу 9 (еволюкумаб).

Стосовно призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ), рішення щодо її тривалості



та вибору антиагреганту (клопідогрелю чи тікагрелору) має ґрунтуватися на оцінці співвідношення ішемічного та геморагічного ризиків. Аналіз даних метааналізу 6 рандомізованих досліджень (порівняння 3-, 6- і 12-місячної ПАТТ у пацієнтів після імплантації елютинг-стентів) продемонстрував доцільність використання ПАТТ як мінімум протягом року після перенесеного ГІМ з елевацією сегмента ST і стентуванням КА (Gargiulo G. et al., 2016).

Завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор Віра Йосипівна Целуйко зупинилася на основних аспектах антитромбоцитарної терапії (АТТ) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС).

У цьому році з'явилися нові європейські рекомендації щодо застосування АТТ та антикоагулянтів при реваскуляризації міокарда (перкутанне коронарне втручання [ПКВ]) у разі ГКС. При проведенні ПКВ усім хворим рекомендоване призначення тікагрелору в навантажувальній дозі 180 мг (надалі — 90 мг двічі на добу) та аспіріну (рівень доказовості ІВ). У пацієнтів, що отримували клопідогрелю, доцільно замінити його на тікагрелор, якому притаманні швидший початок дії та вища активність. При цьому заміна клопідогрелю на тікагрелор обов'язково має відбуватися через навантажувальну дозу.

Крім того, дані метааналізу щодо порівняння ефективності й безпеки пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів при ГКС свідчать про те, що призначення тікагрелору асоціюється з нижчим рівнем смертності, ніж клопідогрелю (Shah C. et al., 2010).

Дуже важливим є питання тривалості прийому ПАТТ. Результати реєстру PARIS вказують на те, що ризик виникнення серцево-судинних ускладнень підвищується відразу ж після відміни ПАТТ. Тому відмова від антитромбоцитарних препаратів завжди повинна бути обґрунтована, із урахуванням індивідуального підходу до кожного пацієнта (Mehran R. et al., 2013). Існує шкала для оцінки ішемічного та геморагічного ризику при прийнятті рішення щодо довготривалості ПАТТ (PRECISE-DAPT) у пацієнтів із ГКС, за допомогою якої кожен практичний лікар може визначити оптимальну тривалість ПАТТ у конкретного хворого.

Також потрібно враховувати додаткові фактори високого ішемічного ризику, такі як:

- три і більше стенти;
- загальна довжина стентів більш ніж 60 мм;
- хронічна хвороба нирок;
- біфуркаційне пошкодження стовбура ЛКА, особливо при цукровому діабеті (ЦД).

Так, шведське обсерваційне проспективне спостереження SWEDHEART ($n=108\,615$) показало, що повторні ГІМ у пацієнтів після проведеного ПКВ розвиваються у неінфарктзалежній артерії (Varenhorst C. et al., 2018).

Слід відмітити, що прогноз при ГІМ у жінок гірший, ніж у чоловіків: протягом 5 років після вперше перенесеного ГІМ помирає 47 і 36% відповідно. Одним із пояснень цього факту є те, що в жінок різноманітніші патогенетичні механізми розвитку ГІМ, які включають не тільки атеротромбоз, але й спазм і дисекцію КА. Остання дуже часто пов'язана із прийомом пероральних контрацептивів. При ГКС

у жінок через високий ризик розвитку значних кровотеч перевагу надають ПКВ, а не тромболізу (Merta L.S. et al., 2016).

Завідувач відділу ендоваскулярної хірургії та ангіографії Інституту серця (м. Київ), лікар-хірург Андрій Валерійович Хохлов представив основні положення європейських рекомендацій із реваскуляризації та окремо приділив увагу новітньому методу дослідження фракційного резерву кровотоку у вінцевих артеріях.

На сьогодні в інтервенційній кардіології «золотим стандартом» візуалізації судин є коронарографія (КГ). Проте за допомогою цієї процедури не завжди можна отримати повноцінну інформацію щодо стану коронарного кровотоку, тому застосування функціональних внутрішньокоронарних методів дослідження дозволяє обрати найоптимальнішу лікувальну тактику.

Фракційний резерв кровотоку (FFR) – сучасний метод, який застосовують під час КГ для оцінки значимості стенозів КА. FFR – це відношення кровотоку в стенозованій судині до кровотоку за відсутності стенозу КА. Даний показник вираховується за спеціальною формулою і вимірюється абсолютним числом. FFR визначають у пацієнтів з ІХС для того, щоб зрозуміти, чи буде ефективною і доцільною у кожного конкретного хворого та чи інша процедура реваскуляризації (ПКВ або АКШ). За неможливості виконання або неінформативності проби з навантаженням (похилий вік, порушення ритму і провідності, аортальний стеноз, стовбурове ураження КА, невідповідність даних КГ-навантажувальних проб) визначення FFR допомагає оцінити ступінь ішемії міокарда.

Відповідно до останніх європейських рекомендацій із реваскуляризації, визначення FFR доцільне у таких випадках:

- стеноз стовбура ЛКА $\geq 50\%$;
- проксимальний стеноз передньої міжшлуночнової гілки ЛКА $\geq 50\%$;
- дво-/трисудинне ураження зі стенозом судинного просвіту $\geq 50\%$ та дисфункцією ЛШ.

Доцент кафедри діабетології НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Надія Миколаївна Жердьова розповіла про еволюцію ведення пацієнтів із ЦД 2-го типу і високим кардіоваскулярним ризиком. На даний час лікарі мають можливість використовувати у таких хворих нову ефективну групу препаратів, а саме інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). Ця група цікава не тільки цукрознижувальним ефектом, але й плейотропними властивостями, впливом на нирки, серце та судинне русло.

Нещодавно на конгресі Американської асоціації кардіологів (АНА) були надані результати дослідження DECLARE (n=17 160), що тривало протягом 4,2 року. Випробування проводили у 33 країнах, були задіяні 882 дослідні центри. На сьогодні дослідження стало наймасштабнішим серед тих, де вивчали вплив ІНЗКТГ-2 (депагліфлозину) на частоту серцево-судинних захворювань.

За результатами даного дослідження можна зробити наступні висновки (Raz I. et al., 2018):

1. Депагліфлозин продемонстрував достовірне зниження ризику госпіталізації з приводу СН та/або серцево-судинної смерті в широкій популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу.
2. Депагліфлозин показав тенденцію до зменшення ймовірності виникнення великих несприятливих серцево-судинних подій.
3. Терапія депагліфлозином достовірно знижувала ризик прогресування нефропатій порівняно із плацебо.
4. Депагліфлозин підтвердив високий профіль безпеки, співставний із плацебо.

Результати дослідження DECLARE дозволяють обґрунтувати більш раннє призначення депагліфлозину у широкого кола пацієнтів із ЦД 2-го типу – як для кращого контролю глікемії, так і для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і прогресування СН.

Далі доповідач представила рекомендації з лікування ЦД 2-го типу Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення

Нові алгоритми терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу (ADA/EASD-2018)

- Підхід до лікування: враховувати наявність чи відсутність підтверджених ССЗ, СН чи хронічної хвороби нирок
- Контроль за ризиком розвитку ССЗ є важливою частиною моніторингу ЦД
- Лікарі повинні враховувати важливість багатфакторного лікування
- Необхідно уникати клінічної інерції та додавати наступний препарат після метформіну при недосягненні цільового показника HbA_{1c} більш ніж 7% через 3-6 місяців або розглянути ранню комбіновану терапію, якщо HbA_{1c} понад 1,5%, вище за індивідуальне цільове значення
- Керування глікемією оцінюється за рівнем HbA_{1c}

цукрового діабету (EASD) 2018 р. Нові алгоритми ведення пацієнтів із даним захворюванням застосовуються на основі наявної супутньої патології (*Diabetes Care*, 2018).

Далі доцент кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук **Євгеній Володимирович Андрєєв** у своїй доповіді відмітив важливу роль біомаркерів у діагностиці серцевих хвороб.

Лектор зауважив, що в серпні 2018 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) разом із Американською асоціацією серця (АНА) опублікували оновлений, четвертий варіант терміну ГІМ та розмежовані поняття ГІМ і пошкодження міокарда. Згідно з цим визначенням, термін ГІМ слід застосовувати за наявності даних про підвищення показників серцевих тропонінів (сТп). Якщо є зростання та/або падіння значень сТп, пошкодження міокарда вважається гострим.

Термін ГІМ слід застосовувати за виявлення підйому та/або падіння значень сТп та наявності гострого ушкодження міокарда із клінічними ознаками гострої ішемії міокарда, таких як нові ішемічні зміни на електрокардіограмі, розвиток патологічних хвиль Q, ідентифікація коронарного тромбозу та ін.

Таким чином, спостереження за динамікою сТп (відповідно до рекомендацій ESC, слід проводити триразове визначення значень сТп) дозволяє діагностувати та підтвердити наявність гострого пошкодження міокарда.

Друге засідання було присвячене проблемам діагностики й лікування ІХС та СН. У межах цього заходу професор **О.Й. Жарінов** представив доповідь «СН і коронарна реваскуляризація». Лектор нагадав, що основною метою як консервативного, так і хірургічного лікування пацієнтів із СН є покращення якості життя та збільшення його тривалості шляхом зменшення проявів декомпенсації СН. При цьому чималі зусилля лікаря мають бути спрямовані на підвищення ФВ ЛШ, чого можна досягти за рахунок тривалої фармакотерапії β-блокаторами або використання коронарної реваскуляризації, зокрема АКШ.

Так, метааналіз 7 клінічних досліджень показав, що АКШ сприяє поліпшенню виживання тих пацієнтів, в яких на момент операції ФВ ЛШ була знижена (Yusuf S. et al., 1993). При цьому найбільша ефективність АКШ спостерігається у разі значного об'єму ішемізованого міокарда (Nachamovitch R. et al., 2003). Але такий показник, як життєздатність міокарда (оцінюється за допомогою стрес-ехокардіографії або однофотонної емісійної комп'ютерної томографії) не може бути єдиним критерієм відбору хворих для проведення АКШ.

У 2016 р. з'явився аналіз 10-річної виживаності пацієнтів після АКШ, в яких ФВ ЛШ на момент операції в середньому становила 27%. Отримані результати підтверджують вагоме збільшення виживаності таких хворих після АКШ. Тому СН із декомпенсацією, що виникає вперше, є показанням до проведення КВГ – методу, який дозволяє серед осіб із СН відібрати тих пацієнтів, що мають ішемічну

кардіоміопатію. Як наслідок, проведення в них реваскуляризації покращить насосну функцію серця.

У реальній клінічній практиці за умови дотримання всіх стандартів лікування пацієнти із СН отримують як мінімум 10 років життя без ознак декомпенсації. Завдяки використанню коронарної реваскуляризації у третини хворих можна досягти стабільно позитивної динаміки ФВ ЛШ, але це не має бути приводом для відміни високоефективної медикаментозної терапії СН.

Особливу увагу аудиторії привернули доповіді завідувача відділом атеросклерозу ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктора медичних наук, професора Михайла Іларіоновича Лутая та доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини № 3 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України Олени Акімунівни Коваль. Спікери ознайомили учасників заходу з основними положеннями європейських рекомендацій із лікування артеріальної гіпертензії 2018 р., а також представили обґрунтовані наявні підходи до корекції міокардіальної ішемії.

Так, основними захворюваннями, з якими доводиться працювати сімейним лікарям, кардіологам, є ІХС та артеріальна гіпертензія (АГ). Дані патології часто тісно взаємопов'язані – це та коморбідність, яка є істинною. Така проблема вельми актуальна для України, оскільки відсоток хворих на ІХС, що мають АГ (78,3%), вищий, ніж у середньому в популяції (71%) (Лутай М.І. та співавт., 2013)

Ще у 2017 р. було переглянуто показники артеріального тиску (АТ), який вважається нормальним. На сьогодні оптимальними є цифри систолічного АТ (САТ) <120 мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) <80 мм рт. ст. Значення САТ >140 або ДАТ >90 мм рт. ст. вважаються ознакою наявності у хворого АГ (ESH/ESC, 2018).

Первинною метою лікування пацієнтів з АГ є зниження АТ <140/80 мм рт. ст. до оптимального рівня. Якщо розглядати осіб з АГ та ІХС, у віковій групі 18-65 років цільовими є показники САТ ≤130 мм рт. ст. (але не нижчі за 120 мм рт. ст.), від 65 років – 130-139 мм рт. ст., а також ДАТ 70-79 мм рт. ст. при хорошій переносимості лікування в обох групах (ESH/ESC, 2018).

Згідно з рекомендаціями 2018 р., стратегія терапії АГ на першому етапі включає комбінацію двох препаратів – іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) з антагоністами кальцію чи діуретиком. Якщо ж лікування є неефективним, на другому етапі застосовують одночасно три медикаменти – іАПФ або БРА та антагоніст кальцію + діуретик. При резистентній АГ до цієї комбінації додають спіронолактон, α- чи β-блокатор. Осіб із коморбідною патологією АГ та ІХС неможливо лікувати без призначення β-блокаторів. Також це стосується пацієнтів із СН, фібриляцією передсердь та тих, хто переніс ГІМ (ESH/ESC, 2018). За статистикою два та більше препаратів для лікування АГ використовує 70% хворих.

Далі увагу присутніх було зосереджено на результатах клінічного багатоцентрового дослідження ТРІУМФ-2 (n=1282), яке було проведене в Україні. Мета роботи полягала у спостереженні за наслідками використання потрійної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну у пацієнтів, яким раніше призначали 2-3 антигіпертензивних засоби. Було виявлено, що вказаний комбінований препарат мав виразний антигіпертензивний ефект і приводив до швидкого зниження АТ вже на 7-й день лікування. На додачу, відбувалося досягнення контролю АТ у 79% пацієнтів незалежно від ступеня підвищення АТ. Також спостерігалось покращення прихильності хворих до застосовуваної терапії.

Можливість безпосереднього спілкування із визнаними лідерами вітчизняної кардіології, безліч питань і розгорнуті відповіді на них, невимушена атмосфера, вдячна й зацікавлена аудиторія – саме цим запам'ятовується останній у 2018 р. великий освітній форум в Інституті серця.

Підготувала Людмила Оніщук





Доверие к препаратам КРКА — это доверие к европейским инновациям и высокому качеству

КО-ПРЕНЕССА®

периндоприл и индапамид
2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипин и индапамид
4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕССА®

периндоприл 4 мг и 8 мг

АМЛЕССА®

периндоприл и амлодипин
4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренесса. Состав: действующее вещество: периндоприла терт-бутиламин; 1 таблетка содержит 4 мг или 8 мг периндоприла в виде соли терт-бутиламина. Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с документально подтвержденной стабильной ишемической болезнью сердца. Долгосрочное лечение уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности (по результатам исследования «EUROPA»). Предотвращение возникновения повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. **Фармакологические свойства:** периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое АД как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл снижает общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению системного артериального давления. Увеличение периферического кровообращения происходит практически без изменения частоты сердечных сокращений. Как правило, увеличивается почечный кровоток, при этом скорость клубочковой фильтрации практически не меняется. **Побочные реакции:** нарушение сна и перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия. Очень редко: помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, васкулит, кашель, одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, нарушения пищеварения, диарея, запор, сухость во рту, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница, полиморфная эритема, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, случаи агранулоцитоза и панцитопении, повышение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, возникновение обратной гиперкалемии, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией. Редко: повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

Ко-Пренесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид; 1 таблетка содержит 2 мг периндоприла терт-бутиламина и 0,625 мг индапамида, или 4 мг периндоприла терт-бутиламина и 1,25 мг индапамида, или 8 мг периндоприла терт-бутиламина и 2,5 мг индапамида. Ко-Пренесса в упаковках № 30, 3 блистера по 10 таблеток. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл и диуретик. Код АТХ С09В А04. **Клинические характеристики. Показания:** эссенциальная гипертензия. **Фармакологические свойства.** Ко-Пренесса® — это комбинация периндоприла терт-бутиламина соли, ингибитора АПФ и индапамида, сульфонмидного диуретика. Его фармакологическое действие обусловлено свойствами каждого компонента (периндоприла и индапамида) и их аддитивным синергизмом. Фармакологический механизм действия, связанный с препаратом Ко-Пренесса®, у пациентов любого возраста артериальной гипертензией препарат, в зависимости от дозы, оказывает антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа или стоя. Это антигипертензивное действие длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифиликса; прекращение лечения не вызывает повышения артериального давления. В ходе клинических исследований сопутствующий прием периндоприла и индапамида вызвал антигипертензивный эффект синергической природы в отличие от эффекта, полученного при приеме каждого компонента по отдельности. Связь с периндоприлом: периндоприл проявляет активность при слабой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии. Он снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа, так и в положении стоя. Максимальный гипотензивный эффект достигается через 4–6 часов после однократного приема препарата и длится не менее 24 часов; окончательные эффекты составляют примерно 80%. У пациентов с обратной реакцией стабилизация артериального давления происходит в среднем, в течение одного месяца лечения и поддерживается без появления тахифиликса. Периндоприл обладает сосудорасширяющим свойством и улучшает эластичность крупных артерий, корректирует структурные изменения в артериях и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. Дополнительная терапия тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ и тиазида уменьшает риск гипокалиемии, вызванной диуретиком, в отличие от действия, производимого только одним компонентом. Связь с индапамидом: индапамид в качестве монотерапии имеет антигипертензивное действие, которое длится 24 часа. Это происходит при дозах, при которых диуретический эффект является слабым. Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению состояния артерий и снижает общую и артериальную сосудистую резистентность. Индапамид снижает гипертрофию левого желудочка. При увеличении дозы тиазидного диуретика и тиазидоподобных диуретиков противогипертензивный эффект достигает максимума при продолжающемся усилении побочных эффектов. Если лечение неэффективно, дозу не следует увеличивать. Более того, было доказано, что при кратковременном, среднем и долгосрочном лечении пациентов с артериальной гипертензией индапамид не влияет на метаболизм жиров (триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности) и углеводов, даже у пациентов, страдающих сахарным диабетом и артериальной гипертензией. **Побочные реакции:** тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. Об анемии сообщалось во время лечения ингибиторами АПФ при особых обстоятельствах (у пациентов с пересаженной почкой и проходивших сеансы гемодиализа). Нарушение сна или перепады настроения, головная боль, головокружение, парестезия, помутнение сознания, нарушение зрения, шум в ушах, ортостатическая или артериальная гипотензия, аритмия, включая брадикардию, желудочковая тахикардия, дрожь предсердий, стенокардия и инфаркт миокарда вследствие внезапного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска. О сухом кашле сообщалось при применении ингибиторов АПФ. Одышка, бронхоспазм, эозинофильная пневмония, ринит, запор, сухость во рту, тошнота, эпигастральная боль, абдоминальная боль, расстройство вкуса, рвота, диспепсия, диарея, панкреатит, цитолитический или холестатический гепатит, в случае печеночной недостаточности возможно возникновение печеночной энцефалопатии, зуд, высыпание, макулопупулезная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистой оболочки, языка, голосовой щели, гортани, крапивница; реакции повышенной чувствительности, главным образом дерматологические; аллергические и астматические реакции; пурпура; возможное ухудшение уже существующей острой диссеминированной красной волчанки; полиморфная эритема, токсический некролиз эпидермиса, синдром Стивенса–Джонсона, мышечные судороги, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, астеня, повышенное потоотделение, повышение уровня кальция в плазме.

Амлесса. Состав: действующие вещества: 1 таблетка содержит 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата) или 4 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 3,34 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,935 мг амлодипина бесилата), или 8 мг периндоприла терт-бутиламина (что соответствует 6,68 мг периндоприла) и 10 мг амлодипина (что соответствует 13,870 мг амлодипина бесилата); вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмалгликолят, кальция хлорид, гексагидрат, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. **Фармакотерапевтическая группа:** комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТХ С09В В04. **Клинические характеристики. Показания:** артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином). **Побочные реакции:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью фермента G-6-PDH, уменьшение уровня гемоглобина и гематокрита, аллергическая реакция (крапивница), гиперкалиемия, увеличение массы тела, бессонница, изменение настроения, нарушение сна, сонливость, головокружение, головная боль, тремор, гипокестезия, парестезия, периферическая нейропатия, спутанность сознания, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, синкопе, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, у большинства группы высокого риска, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), приливы крови, артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией); вследствие выраженной артериальной гипотензии у больных группы высокого риска возможен инсульт; васкулит, одышка, ринит, кашель, бронхоспазм, боль за грудиной, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, высыпание, синдром Стивенса–Джонсона, артралгия, миалгия, судороги, боль в спине, нарушения мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, импотенция, гинекомастия, периферический отек, утомляемость, боль в груди, астеня, беспокойство, повышение уровня печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в большинстве случаев, связанных с холестазом), повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в плазме, гиперкалемия, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов. **Фармакологические свойства.** Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как в виде монопрепаратов, так и в составе препарата Амлесса, существенно не отличаются. Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II. Превращающий фермент, или кининаза, является экзопептидазой, которая позволяет превращать ангиотензин I в ангиотензин II, а также способствует распаду вазодилаторного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептида. Поскольку АПФ блокирует брадикинин, торможение активности этого фермента приводит к увеличению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы и, тем самым, к активации системы простагландинов. Такой механизм способствует действию ингибиторов АПФ относительно снижению артериального давления и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например, кашель). Амлодипин — антагонист ионов кальция, блокирующий поступление ионов кальция через мембраны в клетки гладких мышц миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что есть два пути уменьшения амлодипином ишемии миокарда. 1. Амлодипин расширяет периферические артерии и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), которое преодолевает сердце. Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. 2. Механизм действия амлодипина также, возможно, приводит к расширению основных коронарных артерий и коронарных артерий. Такое расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со стенокардией Принцметала. Дозировка при артериальной гипертензии 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (как в положении стоя, так и лежа) в течение всего 24-часового интервала. У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки продлевает общее активное время, время до начала стенокардии и время до депрессии 1 мм ST-сегмента. Амлодипин снижает частоту стенокардий и уменьшает необходимость приема таблеток нитроглицерина. Информация Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Ко-Амлесса. Состав: действующие вещества: периндоприла терт-бутиламин, индапамид, амлодипин; **Лекарственная форма:** таблетки — 2 мг/0,625 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/5 мг; 4 мг/1,25 мг/10 мг; 8 мг/2,5 мг/5 мг; 8 мг/2,5 мг/10 мг; **Фармакотерапевтическая группа:** ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (и АПФ), другие комбинации. Периндоприл, индапамид и амлодипин. Код АТХ С09В Х01. **Фармакодинамические свойства.** Ко-Амлесса — это комбинация из трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Периндоприл терт-бутиламин — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, индапамид — сульфонмидный диуретик, амлодипин — ингибитор тока ионов кальция, относящийся к группе дигидропиридинов. Фармакологическое действие препарата Ко-Амлесса обусловлено свойствами каждого из этих компонентов в отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл / индапамид имеет аддитивный, синергический эффект двух антигипертензивных компонентов. **Клиническая характеристика. Показания:** Ко-Амлесса показана для лечения артериальной гипертензии пациентам, которым необходимо лечение периндоприлом, индапамидом и амлодипином в таких дозах, которые имеются в фиксированной комбинации Ко-Амлесса. **Побочные реакции.** Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности: головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение зрения, звон в ушах, пальпитация, приливы, артериальная гипотензия (и связанные с ней симптомы), кашель, одышка, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота), сухость в полости рта, нарушение перистальтики кишечника, гиперплазия десен), зуд, кожные высыпания, макулопупулезные высыпания, судороги мышц, астеня, лодыжек и других частей тела, усталость. Полная информация о лекарственном средстве приведена в инструкции по медицинскому применению препарата.

KRKA | 25 лет

Фармакотерапія артеріальної гіпертензії: оновлені рекомендації Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів

В 2018 г. Европейское общество гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) представили обновленные рекомендации по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Как указывают авторы B. Williams et al. (European Heart Journal, 2018; 39 (33): 3021-3104), основные новации призваны усовершенствовать существующие методы диагностики и тактики терапии АГ, сделать их практичнее, проще, эффективнее. Изменилась ли стратегия лечения АГ? Кому рекомендована фармакотерапия? Как добиться эффективного контроля АД?

Инициация фармакотерапии у пациентов с АГ

Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ 2018 г. указывают на необходимость начала лечения АГ при офисном значении артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., кроме пациентов старше 80 лет, для которых пороговым является показатель АД $\geq 160/90$ мм рт. ст. Классификация уровней АД и определение АГ сохранились без изменений: АД классифицируют как оптимальное ($<120/80$ мм рт. ст.), нормальное ($120-129/80-84$ мм рт. ст.), высокое нормальное ($130-139/85-89$ мм рт. ст.) и выделяют 1-ю ($140-159/90-99$ мм рт. ст.), 2-ю ($160-179/100-109$ мм рт. ст.) и 3-ю ($>180/110$ мм рт. ст.) степени АГ. Как и ранее, всем пациентам с АГ, а также высоким нормальным АД рекомендована модификация образа жизни (см. далее).

Некоторые изменения претерпели подходы к инициации фармакотерапии у пациентов в зависимости от уровня АД. Согласно рекомендациям 2018 г.:

- 1. При высоком нормальном АД фармакотерапия целесообразна в случае очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), при наличии сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, особенно ишемической болезни сердца (ИБС).
- 2. При АГ 1-й степени с низким и умеренным ССР и отсутствии поражения органов-мишеней (ПОМ) фармакотерапия рекомендована через 3-6 месяцев после модификации образа жизни, если не достигнут контроль АД.
- 3. При АГ 1-й степени с высоким и очень высоким ССР, кардиоваскулярной патологией, хронической болезнью почек (ХБП) и ПОМ рекомендуется немедленно начать фармакотерапию.
- 4. При АГ 1-й степени пациентам пожилого возраста старше 60 лет (но <80 лет) в хорошей физической форме важны модификация образа жизни и фармакотерапия при условии, что хорошо переносится.
- 5. При АГ 2-й степени всем пациентам рекомендовано немедленно начать медикаментозное лечение с достижением контроля АД в течение 3 месяцев.
- 6. При АГ 3-й степени всем больным рекомендовано немедленно начать фармакотерапию с достижением контроля АД в течение 3 месяцев.

Целевой диапазон снижения АД

Для всех пациентов с АГ целевой уровень снижения АД составляет $<140/90$ мм рт. ст. Однако, согласно новым рекомендациям, в случае достижения указанного уровня АД и хорошей переносимости терапии следует снизить показатели АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. Целевой диапазон систолического АД (САД) для лиц ≥ 65 лет составляет $130-139$ мм рт. ст., старше 80 лет — $130-139$ мм рт. ст. при условии хорошей переносимости. Целевой уровень диастолического АД (ДАД) должен быть 80 мм рт. ст. независимо от возраста и сопутствующей патологии. В рекомендациях 2018 г. обозначен уровень, ниже которого не следует снижать АД — $120/70$ мм рт. ст. для всех больных.

Модификация образа жизни

Рекомендации относительно образа жизни претерпели некоторые изменения по сравнению с руководством 2013 г. Основные ориентиры следующие:

- ограничение потребления соли до <5 г/сут;
- снижение употребления алкоголя до <14 ед./нед для мужчин и <8 ед./нед для женщин;

- увеличение потребления фруктов, овощей, орехов, нежирных молочных продуктов, рыбы и ненасыщенных жиров;
- ограничение потребления красного мяса;
- снижение веса до достижения индекса массы тела (ИМТ) $20-25$ кг/м² и уменьшение окружности талии для мужчин <94 см и для женщин <88 см;
- регулярные физические нагрузки: не менее 30 мин средних динамических нагрузок 5-7 дней в неделю;
- прекращение курения.

Лекарственные средства для лечения АГ

Для достижения контроля АД в дополнение к модификации образа жизни большинство пациентов нуждается в фармакотерапии. Как указано и в предыдущей версии рекомендаций по ведению пациентов с АГ (2013), сегодня для лечения АГ следует использовать пять основных классов лекарственных средств:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
 - антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА);
 - β -блокаторы;
 - антагонисты кальция;
 - диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон, индапамид).
- Для данных классов препаратов доказана эффективность в снижении АД и частоты СС-событий. Также доказано, что их эффективность в уменьшении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности основана именно на снижении АД. При назначении антигипертензивных средств следует учитывать характерные для каждого класса противопоказания (табл.), преимущества при определенных состояниях, а также различия в приверженности пациентов лечению.

Другие классы антигипертензивных препаратов либо менее изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), либо связаны с более высоким риском развития побочных эффектов (α -блокаторы, антигипертензивные средства центрального действия, антагонисты рецепторов минералокортикоидов). Они могут быть использованы у пациентов, у которых не удается достичь контроля АД комбинациями основных классов антигипертензивных препаратов.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы: иАПФ и АРА

иАПФ и АРА — наиболее часто применяемые антигипертензивные средства. Они характеризуются сходной эффективностью с другими основными классами антигипертензивных препаратов в отношении снижения частоты основных СС-событий и смертности. Для АРА характерна более низкая, чем для медикаментов других классов, частота прерывания терапии в связи с побочными эффектами, сравнимая с таковой для плацебо. АРА и иАПФ не следует комбинировать при лечении АД в связи с отсутствием улучшения исходов при увеличении риска нежелательных явлений со стороны почек. Исследование эффективности сочетанного использования ингибитора секреции ренина алискирена с иАПФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом (СД) было досрочно прекращено в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Как иАПФ, так и АРА снижают альбуминурию эффективнее других антигипертензивных средств, а также продемонстрировали положительный эффект в замедлении прогрессирования диабетической и недиабетической ХБП. В метаанализе было показано, что среди антигипертензивных препаратов только для блокаторов ренин-ангиотензиновой системы

(РАС) есть доказательства снижения риска развития терминальной ХБП.

Более того, иАПФ и АРА эффективны в предупреждении или регрессе ПОМ, таких как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирование артериол. В дополнение, препараты снижают риск впервые возникшей фибрилляции предсердий, что может быть связано с улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом его гипертрофии. иАПФ и АРА также показаны пациентам с хронической сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) и перенесшим инфаркт миокарда.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов) широко применяются в терапии АГ и имеют сходную с другими основными классами антигипертензивных средств эффективность в отношении снижения АД, основных СС-событий и смертности. Антагонисты кальция уменьшают риск инсульта значительно, чем можно ожидать, исходя из падения АД, но могут быть менее эффективны в предупреждении СН со сниженной ФВ. Следует отметить, однако, что СН — сложная для точного учета в клинических исследованиях контрольная точка, так как ее симптомы относительно неспецифичны, а отеки, возникающие вследствие приема антагонистов кальция, могут привести к ошибочному диагнозу. Затруднительным также является сравнение антагонистов кальция с диуретиками, поскольку потеря жидкости при приеме последних может маскировать СН на начальной стадии, а не предотвращать ее.

Антагонисты кальция более эффективны, чем β -блокаторы, в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий, уменьшении гипертрофии ЛЖ и протеинурии.

Тиазидные/тиазидоподобные диуретики

Диуретики остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии уже более полувека. Их эффективность в предупреждении всех типов СС-заболеваний и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах. Диуретики эффективнее препаратов других классов предупреждают СН. Обсуждались преимущества тиазидоподобных (хлорталидона и индапамида) перед тиазидными (гидрохлортиазид [ГХТ]) диуретиками, однако их влияние на исходы не изучалось в прямых сравнительных РКИ. Согласно результатам РКИ, хлорталидон и индапамид характеризуются большей активностью на миллиграмм в снижении АД и обеспечивают более продолжительный эффект, чем ГХТ без повышения частоты побочных реакций.

В РКИ низкие дозы тиазидоподобных диуретиков (типичные для современных схем антигипертензивной терапии) чаще демонстрировали снижение частоты кардиоваскулярных событий и смертности, чем низкие дозы тиазидных диуретиков. С другой стороны, при изучении ГХТ наблюдались хорошие результаты в отношении снижения АД как при самостоятельном приеме, так и в комбинации с калийсберегающим агентом. Метаанализ ряда РКИ показал сходное влияние на СС-исходы ГХТ, хлорталидона и индапамида. Таким образом, с учетом отсутствия прямых сравнительных исследований и наличия ряда одобренных фиксированных комбинаций (в одной таблетке), содержащих ГХТ, все три диуретика — ГХТ, хлорталидон и индапамид — могут рассматриваться как приемлемые антигипертензивные средства.

Табл. Абсолютные и возможные противопоказания к применению антигипертензивных средств		
Антигипертензивные препараты	Противопоказания	
	абсолютные	возможные
Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон, индапамид)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
β -блокаторы	Бронхиальная астма Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Брадикардия (ЧСС <60 уд./мин)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардия Сердечная недостаточность (со сниженной фракцией выброса, класс III или IV) Предсуществующие тяжелые отеки ног
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса $<40\%$) Брадикардия (ЧСС <60 уд./мин)	Запоры
иАПФ	Беременность Ангионевротические отеки в анамнезе Гиперкалиемия (калий $>5,5$ ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста, не использующие надежных методов контрацепции
АРА	Беременность Гиперкалиемия (калий $>5,5$ ммоль/л) Двусторонний стеноз почечной артерии	Женщины детородного возраста, не использующие надежных методов контрацепции

Початок на попередній стор.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики могут снижать уровень калия в сыворотке и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РАС, что обуславливает более частое прерывание лечения пациентами. Они также могут оказывать дисметаболическое действие, которое ведет к повышению инсулинорезистентности и риска возникновения СД. Калий ослабляет эти эффекты, и недавно было показано, что нежелательное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы может быть ослаблено добавлением калийсберегающих агентов.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики имеют менее значимую эффективность в снижении АД у пациентов с меньшей скоростью клубочковой фильтрации (расчетный показатель <45 мл/мин) и становятся неэффективными при <30 мл/мин. В таких ситуациях необходимое антигипертензивное действие могут обеспечить петлевые диуретики.

Бета-блокаторы

В РКИ и метаанализах показано, что β-блокаторы в сравнении с плацебо значительно снижают риск инсульта, СН и больших СС-событий у пациентов с АГ. При сравнении с другими антигипертензивными средствами β-блокаторы имеют сходную эффективность в предупреждении больших СС-событий, кроме инсульта. Последнее, вероятно, объясняется незначительным различием в снижении АД, к чему могут быть особенно «чувствительны» цереброваскулярные события.

В РКИ, посвященных изучению ПОМ при АГ, также была установлена немного более низкая эффективность β-блокаторов в сравнении с блокаторами РАС и антагонистами кальция в предупреждении или регрессе гипертрофии ЛЖ, толщины интимо-медиального слоя сонной артерии, ригидности аорты, ремоделирования артериол.

Бета-блокаторы, как и диуретики, и особенно их комбинации, также связаны с повышенным риском возникновения СД у пациентов с наличием предрасположенности (в основном с метаболическим синдромом). Также β-блокаторы имеют несколько менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РАС, и более высокую частоту прерывания терапии пациентами. Показано, что β-блокаторы демонстрируют преимущества при лечении АГ в специфических ситуациях, в частности, при симптомной стенокардии, для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС), после инфаркта миокарда, при СН со сниженной ФВ, а также как альтернатива иАПФ или АРА у женщин, планирующих беременность.

Следует отметить, что β-блокаторы — неомогенный класс. В последние годы возросло применение сосудорасширяющих β-блокаторов, таких как лабеталол, небивол, цефепролол и карведилол. Исследования небиволола показали его более благоприятное, в сравнении с классическими β-блокаторами, влияние на центральное АД, ригидность аорты, эндотелиальную дисфункцию и т.д. при отсутствии вероятности развития СД и снижении риска ряда других побочных эффектов, в том числе сексуальной дисфункции. Бисопролол, карведилол и небивол в РКИ улучшали исходы у пациентов с СН, однако пока нет данных о влиянии этих β-блокаторов на исходы у лиц с АГ.

Другие антигипертензивные препараты

Антигипертензивные средства других классов, кроме пяти основных указанных выше, не рекомендованы для рутинного лечения АГ. Они могут использоваться как дополнение в терапии резистентной АГ.

Стратегия фармакотерапии АГ

Первоначальная стратегия контроля АД предусматривала стартовую терапию антигипертензивными монотерапиями с увеличением дозы или заменой другими монопрепаратами в случае неэффективности. Повышение дозы, однако, лишь незначительно влияло на АД, однако более

значимо — на увеличение риска побочных эффектов, тогда как переключение монотерапии часто только отнимало время и было неэффективным. Более поздние стратегии предусматривали пошаговый подход, когда к начальной антигипертензивной монотерапии последовательно добавляли другие препараты до достижения контроля АД. Однако и таким образом не удалось значительно повысить процент больных, адекватно контролировавших АД. Согласно недавним исследованиям, независимо от страны и уровня дохода, приблизительно 40% пациентов с АГ получают лечение, и из них около 35% достигают целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. Это означает, что стратегия антигипертензивной терапии требует пересмотра. Задача усложняется тем, что данные рекомендации устанавливают более жесткие целевые уровни АД: ≤130/80 мм рт. ст. для общей популяции и <140/90 мм рт. ст. для лиц пожилого возраста с АГ.

Для понимания причин неэффективности существующих стратегий контроля АД следует учесть следующее:

1. Эффективность фармакотерапии АГ. Возможно ли в принципе контролировать АД у большинства пациентов имеющимися препаратами? Результаты РКИ доказывают, что контроль АД достигим у большинства участников, и что не более 5–10% не отвечают на лечение. То есть неэффективность терапии АГ нельзя объяснить неэффективностью антигипертензивных средств.

2. Инерция терапии. Определенную роль в проблемах с лечением АГ играет инерция, когда многие пациенты получают монотерапию или слишком низкие дозы препаратов несмотря на неудовлетворительный контроль АД.

3. Приверженность пациентов лечению. По данным исследований, контролирующими фактический прием лекарственных средств с помощью анализов мочи и крови пациентов, а также с учетом информации о том, как часто пациенты обновляют рецепты на прописанные им препараты, оказалось, что немало больных вообще не следуют назначениям, а среди тех, кто выполняют предписания, многие делают это лишь частично. Вместе с тем доказано, что при АГ приверженность лечению значительно более важна, чем считалось ранее.

4. Недостаточное применение комбинаций. АД регулируется целым рядом сложных механизмов. Соответственно, для снижения АД у большинства пациентов необходимы комбинации препаратов, воздействующих на разные механизмы регуляции АД, а значит, монотерапия часто не будет эффективной.

5. Сложность существующих схем терапии АГ. Имеются доказательства того, что большое количество назначенных препаратов негативно сказывается на приверженности пациента лечению. Так, при использовании одного антигипертензивного средства терапию прекращали менее 10% больных, двух — около 20%, трех — около 40%. При назначении пяти или более препаратов большинство пациентов частично или полностью не соблюдали предписания врача.

Таким образом, наиболее эффективная, основанная на доказательствах стратегия улучшения контроля АД, должна:

1. Рекомендовать применение комбинированной терапии у большинства пациентов, особенно в контексте более низких целевых уровней АД.

2. Обеспечивать возможность получения фиксированных комбинаций (в одной таблетке) для большинства пациентов с целью повышения приверженности лечению.

3. Следовать алгоритму лечения, который прост, практичен и применим ко всем больным, а также использовать фиксированные комбинации в одной таблетке в качестве стартовой терапии для большинства пациентов, кроме лиц с высоким нормальным АД и старческого возраста (см. ниже).

Комбинации для лечения АГ

Согласно результатам РКИ и метаанализов, а также доказательствам эффективности в снижении АД, препараты всех пяти основных классов антигипертензивных средств могут быть скомбинированы друг с другом, кроме иАПФ и АРА. Их одновременный прием не повысит эффективности лечения, но увеличит риск побочных эффектов.

В лечении АГ рекомендовано сочетанное применение иАПФ или АРА с антагонистом кальция и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Эти препараты доступны в фиксированных комбинациях, в одной таблетке и в различных дозировках, что облегчает и назначение, и лечение, а также позволяет проводить титрование доз.

Комбинированная терапия, включающая иАПФ или АРА либо с антагонистом кальция, либо с диуретиком, комбинированна, так как и антагонисты кальция, и диуретики активируют РАС, которую, в свою очередь, ингибируют иАПФ или АРА. Совместное применение данных медикаментов также снижает риск побочных эффектов, связанных с монотерапией диуретиками или антагонистами кальция, а именно гипокалиемии при приеме диуретиков и периферических отеков при использовании антагонистов кальция. Эти комбинации гарантируют, что РАС будет ингибирована, что крайне важно для многих групп пациентов (с СД, гипертрофией ЛЖ, протеинурией и т.д.).

Преимущества совместного применения других препаратов, таких как антагонист кальция + диуретик, также доказаны в РКИ. Однако они значительно реже доступны в виде фиксированных комбинаций и не обеспечивают блокаду РАС.

Бета-блокаторы в комбинациях предпочтительно применять в тех случаях, когда для этого есть специфические клинические показания, например, у пациентов с симптомной стенокардией, необходимостью контроля ЧСС, после инфаркта миокарда, у женщин, планирующих беременность и т.д. Доступны фиксированные комбинации β-блокаторов с иАПФ, антагонистами кальция или диуретиками.

Стартовая терапия. Стартовое комбинированное лечение (рис.) неизменно эффективнее в снижении АД, чем монотерапия. Низкодозовое сочетанное использование препаратов часто действеннее монотерапии в максимальной дозировке. Кроме того, сочетанное применение медикаментов влияет на разные механизмы контроля АД,

благодаря чему уменьшается «гетерогенность» ответов пациентов на начальное антигипертензивное лечение, а кривая «доза/эффект» становится более крутой, чем при монотерапии. В то же время двойные комбинации хорошо переносятся и не повышают или незначительно повышают риск эпизодов гипотензии даже у пациентов с АГ 1-й степени.

С точки зрения клинических СС-исходов важное значение имеет время достижения контроля уровня АД, особенно у пациентов высокого риска. Показано, что стартовое двойное комбинированное лечение чаще обеспечивает контроль уровня АД через год после начала, чем монотерапия. Это может объясняться тем, что в случае совместного назначения препаратов долгосрочная приверженность больных лечению лучше, а терапевтическая инерция, когда при неэффективном контроле АД лечение временно не корректируется, отсутствует. Исследования, основанные на реальной клинической практике, показывают, что при стартовом комбинированном лечении частота прерывания и риск СС-событий ниже, чем при стартовой монотерапии с традиционным поэтапным подходом.

Таким образом, рекомендации 2018 г. делают акцент на эффективности стартового лечения двойными комбинациями, желательно в одной таблетке, для большинства пациентов. Монотерапия приемлема для больных группы низкого риска с АГ 1-й степени и лиц старческого возраста (>80 лет): первые нуждаются лишь в незначительном снижении АД, а у вторых повышен риск развития гипотензии.

Назначение тройной комбинации. Двойная терапия позволяет достичь контроля уровня АД примерно у двух из трех пациентов. При ее неэффективности следует назначить третий антигипертензивный препарат (рис.): обычно рекомендована тройная комбинация иАПФ, антагониста кальция и диуретика. Согласно исследованиям, более 80% лиц с АГ должны отвечать на тройное лечение. Однако данная методика не рекомендована в качестве стартовой.

Обоснование назначения фиксированных комбинаций. Рекомендации 2013 г. указывали на преимущества приема двойной комбинации в одной таблетке: снижение числа таблеток, которые пациент должен принять в течение дня, увеличивает приверженность лечению и улучшает контроль уровня АД. Обновленные рекомендации полностью поддерживают это положение и подкрепляют его новыми данными, согласно которым существует однозначная обратная зависимость между количеством назначенных препаратов и приверженностью больного терапии.

В настоящее время доступен целый ряд фиксированных комбинаций с различными дозировками компонентов, что позволяет увеличивать дозу одних независимо от других. Важное преимущество фиксированных комбинаций — возможность пройти путь от моно- до двойной и тройной терапии при сохранении простого режима приема. Такой подход повышает вероятность приверженности пациента лечению и может удвоить число больных, эффективно контролируемых уровнем АД.

Пациентам, которые кроме антигипертензивной терапии получают статины и/или низкодозовую ацетилсалициловую кислоту, могут быть рекомендованы политаблетки — фиксированные комбинации одного или более антигипертензивного средства со статином и ацетилсалициловой кислотой.

Резистентная АГ. При неэффективности тройной терапии, если исключены вторичная АГ и низкая приверженность пациента лечению, а повышение АД было подтверждено повторными офисными, амбулаторными или домашними измерениями, говорят о резистентной АД (рис.). Дополнительные терапевтические возможности включают присоединение спиронолактона в низких дозах или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков — в высоких, петлевых диуретиков у пациентов с поражением почек, β- или α-блокаторов, антигипертензивных средств центрального действия или реже — миноксидила.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**

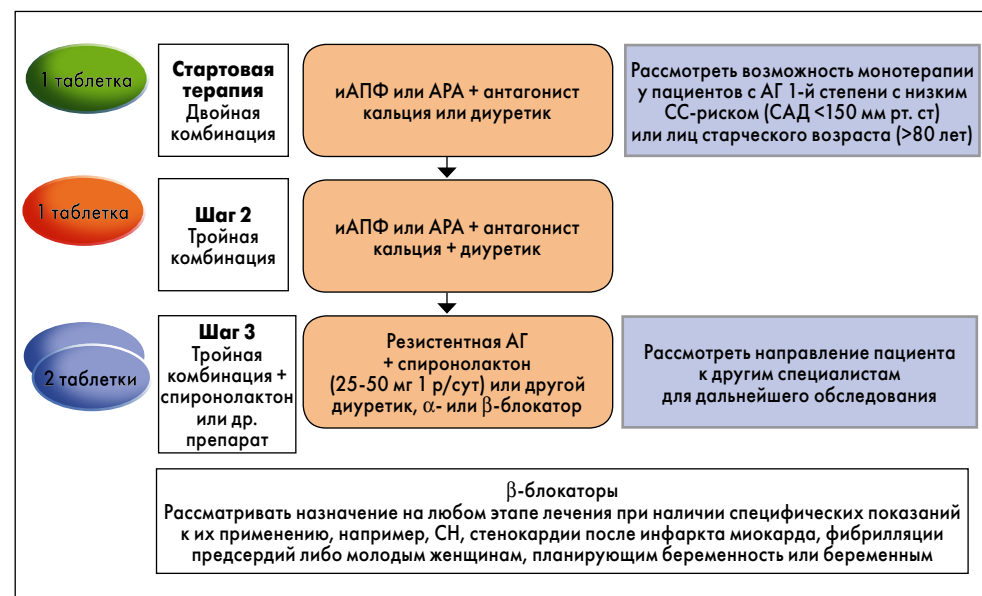


Рис. Стратегия назначения антигипертензивной терапии при неосложненной АГ

Г.В. Мостбауер, к. мед. н., М.Б. Джус, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ;
О.А. Атаманенко, Л.В. Кушнір, к. мед. н., В.В. Кульбака, Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Ішемічна хвороба серця та еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце серед причин втрати працездатності та смертності у світі, особливо в економічно розвинених країнах. Так, за даними Американської асоціації серця (АНА) та Американської асоціації інсульту (АІА), ІХС є головною причиною смертності серед усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 43,8% випадків, інсульт – 16,8%, серцева недостатність (СН) – 9,0%, артеріальна гіпертензія (АГ) – 9,4% та інші ССЗ – 17,9%. ІХС призводить до 1 із 7 смертей у США [57]. Як відомо, основною причиною розвитку ІХС, зокрема гострого коронарного синдрому (ГКС), є атеросклероз коронарних артерій (КА). До інших рідких факторів, що зумовлюють розвиток ГКС, відносять коронарний спазм, емболію, спонтанну дисекцію КА, системні васкуліти (СВ), зловживання кокаїном, травми, компресію КА міокардіальними містками тощо [132]. Ураження КА при ревматичних хворобах – провідна причина фатальних ускладнень, таких як інфаркт міокарда (ІМ), раптова серцева смерть, хронічна СН [2]. Коронарит є однією з рідкісних причин ІХС при СВ, системних захворюваннях сполучної тканини, ревматоїдному артриті та інших захворюваннях [2, 40, 58, 99, 109, 121, 141].

Серед первинних СВ ураження серця, зокрема КА, спостерігається і при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом (ЕГПА). Раніше це захворювання називали синдромом Черджа – Стросс, але 2012 р. було узгоджено поняття ЕГПА [64]. Ураження серця є поширеним при ЕГПА, являє собою несприятливий прогностичний чинник та потребує агресивнішої терапії [106, 135]. Раннє виявлення та своєчасне лікування порушення функції серцево-судинної системи (ССС) при ЕГПА важливі для запобігання подальшому ураженню органів і систем, зокрема розвитку ІХС [28], що покращує прогноз таких хворих [30, 46, 100]. Складність діагностики цього захворювання полягає у мультисистемності порушень. Часто на ранніх стадіях відмічають неспецифічні симптоми, а також може спостерігатися асимптомний перебіг ураження ССС [13, 30, 65, 126]. Окрім того, ЕГПА може маскуватися під інші хвороби, такі як бронхіальна астма (БА), риніт, поліноз та ін. [99, 106, 123, 135].

Згідно з Міжнародною поєднавчою конференцією щодо номенклатури СВ (Чапел-Гілл, США, 2012), ЕГПА – еозинофільне й некротизуюче гранулематозне запалення респіраторного тракту та некротизуючий васкуліт дрібних і середніх судин, що асоціюється із БА та еозинофілією. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) частіше виявляють за наявності гломерулонефриту [64].

Епідеміологія

Щорічна захворюваність на ЕГПА складає 0,5-6,8 нових випадків на 1 млн населення, а поширеність – 10,7-14 випадків на 1 млн населення [81, 87, 142]. Середній вік пацієнтів становить 35-54 роки; хоча ця патологія може проявлятися у діапазоні від 7 до 74 років [8, 51, 115, 139] без гендерних відмінностей [92, 139], деякі дослідження виявили незначне переважання захворюваності серед осіб чоловічої статі [44].

Етіопатогенез

Етіопатогенез ЕГПА до кінця не з'ясований. Тригерними чинниками можуть бути алергени, інфекції, вакцинація, медикаменти [44, 78] та генетичні фактори [136]. Застосування деяких препаратів асоційоване з розвитком ЕГПА, серед яких антагоністи рецепторів лейкотрієну (монтелукаст, використання якого підвищує ризик ЕГПА у 4,5 рази) [55] та анти-IgE-моноклональні антитіла (омалізумаб) [101]. Слід підкреслити, що у пацієнтів з ЕГПА спостерігається висока поширеність HLA-DRB1, HLA-DRB4 [81]. Провідне значення для розвитку ЕГПА мають еозинофільна інфільтрація тканин і органів та АНЦА-опосередковане пошкодження ендотелію [4], хоча роль останніх у патогенезі ЕГПА до кінця не з'ясовано [6]. Вважається, що у АНЦА-негативних випадках ЕГПА активовані еозинофіли є основним фактором пошкодження

тканин [123]. Еозинофільна інфільтрація міокарда з вивільненням токсичних медіаторів запалення, таких як еозинофільний катіонний і великий основний білок, еозинофільний нейротоксин та еозинофільна пероксидаза, є причиною пошкодження кардіоміоцитів [8, 107]. Гранулематозна еозинофільна інфільтрація міокарда та васкуліт КА зумовлюють ураження серця, що може призводити до розвитку застійної СН, ІХС і фатальних аритмій [33, 107]. Підтвердженням провідного значення еозинофілів при порушенні функції серця порівняно з АНЦА є те, що за даними гістологічного дослідження виявляють значну інфільтрацію еозинофілами серця [93]. Еозинофільно-опосередковане ураження серця може перебігати у трьох стадіях, як-то гостра некротична, проміжна тромботична і кінцева фіброзна [105].

У разі АНЦА-позитивного варіанта ЕГПА нейтрофіли відіграють основну роль у пошкодженні органів [135]. Існує декілька досліджень *in vivo* та *in vitro*, які доводять патогенетичне значення АНЦА для активації нейтрофілів, що веде до пошкодження ендотелію, некротизуючого васкуліту, і, зрештою, розвитку ішемії уражених органів [38]. Окрім того, є дані щодо важливості імунної системи для виникнення ЕГПА [4, 46, 51, 81]. Відзначено підвищення активності Th1-, Th2-клітин, гіперпродукцію цитокінів, таких як інтерлейкіни (ІЛ) 3, 4, 5, 6, 9, 13, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), гранулоцитарно-колонієстимулювального фактора та хемокіну [46, 51], а також зменшення продукції ІЛ-10 [6]. У деяких пацієнтів з ЕГПА виявляють гіпергаммаглобулінемію та позитивний ревматоїдний фактор, що може вказувати на роль гуморального імунітету в розвитку захворювання [6].

Основні гістопатологічні дані при ЕГПА [47]:

- еозинофільна інфільтрація тканин;
- великі ділянки некрозу;
- еозинофільний васкуліт;
- інтерстиційні/екстраваскулярні некротизуючі гранульоми.

Стратифікація ризику

У 2011 р. французька група з вивчення васкулітів (FVSG) переглянула п'ятифакторну шкалу (FFS) для проведення стратифікації ризику в осіб з ЕГПА. Згідно з цією шкалою чотири фактори ризику (ФР), а саме вік >65 років, ураження серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), такі як кровотеча, інфаркт чи панкреатит, і підвищення креатиніну в крові >150 мкмоль/л (кожний із цих ФР оцінюється в 1 бал), пов'язують із несприятливим прогнозом, тоді як п'ятий ФР (ураження ЛОР-органів) асоціюється із кращим прогнозом (мінус 1 бал) [52]. Пацієнти без ФР (FFS=0) мають кращі показники виживаності порівняно з хворими із наявними ФР (FFS $\geq$ 1), які відносяться до групи високого ризику [46]. Призначення цитостатиків рекомендоване пацієнтам групи високого ризику (FFS $\geq$ 1) [48].

Клінічний перебіг

Клінічний перебіг ЕГПА характеризується трьома стадіями, які не завжди можна розрізнити [6, 31, 97]:

1. Продромальна фаза відзначається наявністю алергічного риніту, синуситу та/або БА і може тривати місяці чи роки.
2. Еозинофільна фаза, якій притаманна еозинофілія в периферичній крові та еозинофільна інфільтрація багатьох органів, зазвичай легенів.
3. Васкулітна фаза проявляється неспецифічними конституційними симптомами та ознаками ураження декількох органів і може мати загрозливі для життя наслідки. Характерні ураження шкіри, периферичних нервів, ШКТ і серця [115]. Типовими клінічними ознаками ЕГПА є БА, синусити, транзиторні легеневі інфільтрати, периферична нейропатія, ураження шкіри тощо [13, 49, 71, 116, 124, 125, 139].

Ураження серця при ЕГПА відзначають достатньо часто: у 16-90% хворих (табл. 1) [13, 22, 30, 90, 116, 118, 126], яке є поширенішим у АНЦА-негативних пацієнтів (рис. 1) [13, 22, 45, 90, 108] та асоційоване зі значною еозинофілією [22, 30, 90, 109] й активністю захворювання [74]. За результатами роботи T. Neumann et al., усі особи з порушенням функції серця були АНЦА-негативними ($p<0,05$) [90], однак ці дані не підтверджені результатами іншого дослідження F. Moosig et al. [88]. Патологію серця зазвичай відзначають у еозинофільній та васкулітній стадіях хвороби [135]. Проте є відомості, що ураження серця може бути як раннім проявом ЕГПА, так і спостерігатися на пізніх стадіях захворювання [16, 125].

Ураження серця пов'язане з розвитком коронариту [8, 43]. Це може призводити до васкуліт-опосередкованої ішемії міокарда внаслідок пошкодження дрібних артерій міокарда та епікардіальних КА, значної інфільтрації еозинофілами та їхнього пошкоджувального дію на тканини, дегрануляцією еозинофілів із виділенням білків, які чинять токсичний вплив на клітини з розвитком фіброзу та формуванням позасудинних гранульом [1, 8, 58, 90, 95, 113, 139, 140].

Залучення у патологічний процес ССС при ЕГПА асоціюється з несприятливим прогнозом і є провідною причиною захворюваності та смертності [45, 46, 50, 56, 88, 90, 92,

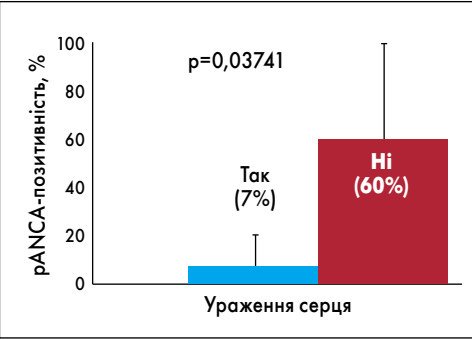


Рис. 1. Частота визначення АНЦА у пацієнтів з/без ураження серця [140]

108, 116]. Це підтверджують дані досліджень, за якими патологія ССС є причиною смерті приблизно у 50% випадків ЕГПА [13, 29, 45, 50, 105, 109, 118, 135]. За результатами роботи G.C. Kane et al., ураження серця при ЕГПА асоціювалося з жіночою статтю, молодшим віком, значною периферичною еозинофілією та нижчою поширеністю АНЦА [67]. Пошкодження серця може характеризуватися як незначними змінами із мінімальними клінічними проявами, так і загрозливими для життя кардіоваскулярними подіями (зокрема, розвитком кардіогенного шоку внаслідок ГКС чи раптової смерті) [11, 111, 137]. Основними причинами летальних наслідків при ЕГПА були ІМ, СН, зловиякісні шлуночкові аритмії та/або тампонада серця [10, 23]. За даними інших досліджень, захворюваність і смертність при ЕГПА переважно зумовлені міокардитом і коронаритом [50, 92], а приблизно у 50% випадків ці стани є причиною смерті внаслідок гіподіагностики [58].

При ЕГПА у патологічний процес можуть залучатися всі структури серця, зокрема епікардіальні та інтраміокардіальні судини, міокард, ендокард, перикард [13, 50, 53, 72, 92, 102, 108, 118, 125, 126, 140, 141].

Серцеві прояви при ЕГПА [118]

- Васкуліт епікардіальних артерій
- Васкуліт дрібних інтраміокардіальних судин (артеріол, капілярів і венул)
- Гранулематозна інфільтрація міокарда
- Еозинофільний міокардит
- Міокардіальний фіброз
- Ендоміокардіальний фіброз правого шлуночка
- Внутрішньопорожнинні тромби правого та/чи лівого шлуночка
- Рестриктивна кардіоміопатія
- Дилатаційна кардіоміопатія
- Недостатність мітрального клапана внаслідок дисфункції папілярних м'язів
- Гострий перикардит
- Тампонада серця
- Констриктивний перикардит
- Надшлуночкові та шлуночкові порушення ритму серця
- Атріовентрикулярні та внутрішньопорожнинні порушення провідності серця
- Раптова серцева смерть

Необхідно відзначити, що діагностика ураження ССС утруднена у зв'язку з частою відсутністю симптомів [13, 30, 65, 126]. Так, субклінічний перебіг патології серця при ЕГПА виявлений у 90% пацієнтів з ЕГПА у стадії клінічної ремісії з використанням мультимодального скринінгу – 24-годинного холтеровського моніторингу електрокардіограми (ЕКГ), ЕКГ-стрес-тесту, трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, що характеризувалося не тільки фіброзом, але й запаленням (за даними МРТ серця з пізнім підсиленням гадолінієм) [126]. ЕКГ-стрес-тест (у пацієнтів із незмінними епікардіальними КА за даними КГ) був позитивним у 20% хворих на ЕГПА, в яких

Продовження на наступній стор.

Табл. 1. Частота ураження ССС при ЕГПА												
M.R. Hazebroek et al. [56]	R.M. Dennert et al. [30]	J. Vinit et al. [140]	T. Neumann et al. [90]	C. Haas et al. [53]	C. Comarmond et al. [22]	F. Moosig et al. [88]	K.A. Keogh et al. [71]	R.A. Sinico et al. [116]	R. Sable-Fourtassou et al. [108]	W. Szczeklik et al. [126]	J. Marmursztejn et al. [83]	A.F. Cereda et al. [16]
63-77%	62%	48%	44,9%	50%	27,4%	46,7%	21%	16,1%	35%	90%	70%	9-54,5%

Початок на попередній стор.

спостерігався підвищений рівень еозинофілів. Зміни на ЕКГ при проведенні ЕКГ-стрес-тесту в осіб з ЕГПА, ймовірно, пояснюються інфільтрацією малих судин міокарда еозинофілами та/або васкулітом КА. Більш того, дослідники виявили, що вищий ступінь еозинофілії периферичної крові (до початку лікування) асоціювався з більшою поширеністю порушень ритму серця і зворотно корелював зі зниженням фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ($r = -0,65$) [126]. За результатами роботи R.M. Dennert et al., клінічні симптоми, що свідчать про ураження серця, спостерігали у 26% пацієнтів, зміни на ЕКГ — у 66% та за даними ЕхоКГ — у 50%, МРТ — у 62% хворих на ЕГПА. Окрім того, патологію ССС за відсутності ознак чи змін на ЕКГ може бути виявлено у 38% осіб з ЕГПА за допомогою ЕхоКГ та МРТ серця [30]. У зв'язку з тим, що відсутність симптомів чи змін на ЕКГ у пацієнтів з ЕГПА не виключає ураження ССС, діагностика повинна охоплювати не тільки анамнез, фізикальне обстеження та реєстрацію ЕКГ, а й проведення ЕхоКГ чи МРТ серця [30, 65]. Результати роботи R.M. Dennert et al. також демонструють високу поширеність патології серця у хворих на ЕГПА. Систематична оцінка ССС, включно з методами обстеження із візуалізацією, необхідна для виявлення ураження серця, що підтверджують дані дослідження, проведеного А.Ф. Cereda et al. [30]. Так, у пацієнтів з ЕГПА у стадії клінічної ремісії порушення функції серця виявляли у 9–54,5% випадків: у 18,1% діагностували фібриляцію передсердь, перикардит — у 45,4%, кардіоміопатію із СН — у 27,2%, кардіогенний шок — у 9%, ІМ з елевациєю сегмента ST — у 18,1% [16].

Автори дослідження P.R. Ames et al. дійшли висновку, що ЕГПА слід розглядати як захворювання з підвищеним ризиком тромбоемболії, який, можливо, пов'язаний із тромбогенним потенціалом еозинофілів на тлі пошкодження судин. Виникненню гіперкоагуляції при ЕГПА можуть сприяти складові еозинофільних гранул, окрім того, АНЦА іноді ушкоджують ендотелій із розвитком його проадгезивних та протромботичних властивостей [5]. За результатами цієї роботи, у пацієнтів з ЕГПА поширеність артеріального тромбозу складала 3,1–18,7%, венозного — 5,8–30% [5]. Згідно з даними літератури, при ЕГПА спостерігають утворення внутрішньосерцевих тромбів [10, 68], тромбоз судин головного мозку [10], мезентеріальних артерій [94], вен нижніх кінцівок, тромбоемболію легеневої артерії тощо [86].

Атеросклероз і ЕГПА

При СВ відзначено прискорений і передчасний розвиток атеросклерозу [96]. Механізми виникнення атеросклерозу, асоційованого із СВ, включають атерогенний ефект традиційних серцево-судинних ФР, який потенційно посилюється у разі терапії глюкокортикоїдами (ГК), системного запалення [104]. Відомо, що лікування ГК може сприяти появі дисфункції серця внаслідок прискореного розвитку атеросклерозу та ІХС, а також підвищення частоти виникнення цукрового діабету й АГ [30]. Однак є дані, що системне запалення та імунні порушення можуть пришвидшувати розвиток атеросклерозу при ревматичних захворюваннях, зокрема СВ, незалежно від наявності класичних ФР ССЗ [27, 96], а також, ймовірно, терапії ГК [96].

Хронічне системне запалення при СВ може відігравати роль у розвитку раннього атеросклерозу як наслідок впливу С-реактивного білка (СРБ), деяких молекул адгезії та/або цитокінів, а також локального запалення, можливо, через локально секретований ФНП- α та/або дизрегуляції матричних металопротеїназ і оксидантного стресу. Окрім того, у пацієнтів із СВ виявлені ендотеліальна дисфункція та підвищена артеріальна жорсткість. На відміну від АНЦА, наявність яких не корелює з високим ризиком розвитку атеросклерозу або серцево-судинних подій, у патологічному процесі можуть брати участь аутоантитіла до ендотеліальних клітин, білка теплового шоку або окислені ліпопротеїди низької щільності [96].

У літературі є дані, що при ЕГПА спостерігається підвищений ризик атеросклерозу. В дослідженні Grani C. et al. у хворого на ЕГПА виявлений стенозуючий атеросклероз КА з розвитком ІМ. Автори зазначають суперечливість опублікованих відомостей: хоча у пацієнта мало місце атеросклеротичне ураження КА, неясно, чи ІМ розвинувся внаслідок атеросклерозу чи поєднання васкуліту КА й атеросклерозу [44]. Згідно з даними ще одного дослідження, атеросклероз КА (стенотоз >70%) виявлений у 15% осіб з ЕГПА за результатами коронарографії (КГ) [30]. Відомий випадок стенозу КА внаслідок атеросклеротичного ураження першої діагональної гілки лівої КА і спазму правої КА (ПКА). У роботі P. Ungprasert et al. описано, як у 72-річного пацієнта зі встановленим діагнозом ЕГПА при проведенні КГ спостерігався атеросклероз трьох КА (проксимального відділу передньої міжшлуночкової артерії [ПМША], огинаючої КА та ПКА). У хворого наявні традиційні ФР ІХС, які включали чоловічу стать, вік, АГ і дисліпідемію. Пацієнту виконане аортокоронарне шунтування (АКШ) [135]. У дослідженні N. Kakouros et al. при проведенні КГ виявлені мінімальні зміни КА [66]. За даними патологоанатомічного дослідження, атеросклеротичні зміни (з виключно імунзапальними ураженнями судинної стінки) в одній чи більше магістральних артеріях мали місце у 57,1% випадків, однак слід відмітити дуже малу вибірку ($n=4$) [3]. Згідно з результатами мультиспіральної комп'ютерної томографії (КТ), рівень кальцієвого індексу, що відповідав помірному ризику розвитку ІХС, відмічали у 37,5% пацієнтів, а високому — у 25%. При проведенні перфузійної сцинтиграфії міокарда з технієм-99 у 48% осіб з ЕГПА діагностували переважно вогнищевий тип порушення перфузії міокарда, який відповідав зонам гіпокінезу за даними ЕхоКГ. У жінок з ЕГПА рівень загального холестерину позитивно корелював із розвитком серцево-судинних ускладнень ($r=0,378$; $p<0,05$) [3]. Однак є відомості щодо відсутності атеросклеротичного ураження КА у пацієнтів з ЕГПА, в яких відзначали розвиток ГКС [7, 42, 74, 106, 121, 130, 141].

Коронарит

Ураження КА може бути дифузним та небезпечним для життя станом [14]. Слід відмітити, що коронарит виявлений у 60% випадків ЕГПА за даними автопсії [17], однак прижиттєво діагностується рідко [58]. Стенокардія та ІМ є нечастими формами пошкодження ССС при ЕГПА [51, 73, 80, 130, 141], незважаючи на високу частоту розвитку коронариту [51], який може проявлятися у вигляді вазоспастичної стенокардії [35, 40, 99, 123, 140] та ГКС [15, 70, 74, 75, 122, 140, 141]. У літературі описано, що ураження КА спостерігається переважно у другій [135] і третій (стадія системного васкуліту) стадіях ЕГПА [29, 105]. У патологічний процес при ЕГПА можуть залучатися міокардіальні судини малого діаметра й епікардіальні КА, що нерідко призводять до ішемії міокарда, формуванням екстазії і аневризми КА внаслідок еозинофільної інфільтрації і прямої цитотоксичної дії еозинофільних білків.

Незважаючи на те, що васкуліт є одним із основних механізмів ураження ССС, обструктивні зміни епікардіальних КА за даними КГ бувають відсутні, що може свідчити про переважне залучення у патологічний процес судин малого діаметра [139]. Часто це призводить до ішемії міокарда, пов'язаної з їхнім ураженням [118], що підтверджують дані, за якими зазвичай при ЕГПА спостерігають васкуліт дрібних артерій, рідко — середніх КА [34], а значуще пошкодження епікардіальних КА є рідкісним [68]. За результатами роботи K.W. Doo et al., васкуліт, екстазії та аневризми КА виявляються нечасто, оскільки при ЕГПА до патологічного процесу переважно залучаються дрібні артерії та рідко — середні [34]. Ураження епікардіальних КА при СВ, яке спостерігають із різною частотою залежно від СВ та досліджуваної групи пацієнтів, може проявлятися у вигляді різного ступеня

стенозу, вазоспазму, тромбозу, дисекції, розвитку екстазії чи аневризми [30, 34, 95]. Так, у літературі описані випадки пошкодження КА великого діаметра при ЕГПА [35, 58, 74].

Коронарна хвороба серця значно частіше зустрічається в АНЦА-негативних пацієнтів і є провідною причиною смертності при ЕГПА [71, 108]. В осіб з ідіопатичним гіпереозинофілічним синдромом та ЕГПА ураження серця спостерігали у вигляді стенокардії, ІМ, СН, раптової серцевої смерті. ЕГПА — не єдине захворювання, що може призводити до коронарної патології. Інші ревматичні хвороби також супроводжуються коронаритом і призводять до коронаростазу та/або тромбозу [18, 41]. Вважають, що системне запалення відіграє провідну роль у пошкодженні ендотелію, є основним чинником тромбозу КА і супроводжується активацією прозапальних цитокінів [39].

Коронаростаз

Серед інших проявів ураження ССС у пацієнтів з ЕГПА є коронаростаз, але як початковий вияв захворювання останній є надзвичайно рідкісним станом [24]. Цей прояв ЕГПА може спричинити тотальну чи субтотальну оклюзію КА і призводити до стенокардії, ГКС, кардіогенного шоку та раптової серцевої смерті [26, 62]. Вищевказані серцево-судинні події спостерігають частіше в активній фазі хвороби, яка характеризується виразною еозинофілією, БА, парасинуситом, периферійною невротатією, інфільтраціями в легенях та ураженням ШКТ [26, 100]. Слід відзначити, що коронарит при ЕГПА частіше асоціюється із коронаростазом (артерій малого і середнього діаметра), ніж із коронаротромбозом [11, 42].

Необхідно відмітити, що куріння, порушення обміну електролітів (калію або магнію), вживання кокаїну, холод, гіпервентиляція та резистентність до інсуліну можуть сприяти розвитку коронаростазу [99] і бути причиною ендотеліальної дисфункції. Описано, що підвищений рівень серотоніну, гістаміну, тромбоксану й ендотеліну є біохімічними маркерами спазму судин [69, 99]. Для індукування коронарного вазоспазму, як правило, використовують ацетилхолін та ергометрин [99].

Як зазначено вище, еозинофіли відіграють провідну роль в ураженні серця при ЕГПА, у розвитку запалення і коронаростазу [99, 123, 130]. До кінця патофізіологію коронаростазу при ЕГПА не з'ясовано. Дані декількох робіт виявили зв'язок між еозинофілією та коронаростазом [99, 123, 128]. Припускають, що еозинофільна інфільтрація артеріальної стінки призводить до сегментарної вазоконстрикції внаслідок вивільнення хемокінів та ейкозаноїдних прозапальних медіаторів [128]. Ці висновки підтверджують дані про те, що основною причиною коронаростазу є підвищення контрактильності гладеньких м'язів судин на тлі високої еозинофілії [24]. При активації/стимуляції еозинофіли можуть спричинити вивільнення вазоактивних речовин, таких як гістамін, простагландин D2, лейкотрієни C4 і D4 із тучних клітин і базофілів із розвитком коронаростазу [99]. Роль біологічно активних речовин, що виділяються еозинофілами та мають важливе значення у коронаростазі, підтверджено в експерименті. Так, лейкотрієн C4, який вивільняється з еозинофілів, викликає спазм КА у свиней [123].

Основні чинники, що можуть призвести до розвитку коронаростазу в пацієнтів з ЕГПА, окрім токсичного впливу еозинофілії на КА [37]:

- запалення з виділенням прозапальних цитокінів [61, 99], зокрема ФНП- α , що може сприяти функціональному репрограмуванню ендотеліальних клітин в осіб із хронічним запаленням судин [73];
- ендотеліальна дисфункція, зокрема, внаслідок порушення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту та її зниженої біодоступності, зменшення концентрації оксиду азоту та підвищення схильності до спазму гладеньких м'язів КА [79, 114, 120].

Є відомості, що вазодилататори, такі як антагоністи кальцію та нітрати, ефективні при лікуванні коронаростазу [120]. Окрім того, зникнення ангінозних нападів і відсутність коронаростазу в пацієнтів на тлі прийому ГК можуть підтверджувати гіпотезу, що коронаростаз розвивається внаслідок гіперчутливості КА чи нез'ясованих аутоімунних механізмів у результаті еозинофільної інфільтрації [123]. За даними A. Gresco et al., Т-хелпери за допомогою цитокінів спричиняють активацію еозинофілів та підвищення IgE [46]. Із цього погляду зрозуміло, чому стандартне лікування коронаростазу може бути неефективним, тоді як терапія ГК та іншими імуносупресивними препаратами швидко й дієво приводить до усунення ангінозного болю [11, 123, 130]. Однак для оцінки зв'язку між коронаростазом та еозинофілією потрібні наступні дослідження [123].

Коронаростаз може зумовити розвиток вазоспастичної стенокардії [99, 111], ГКС [42, 44, 99, 121, 123] і навіть ІМ, ускладненого кардіогенним шоком [37, 75], шлуночковою тахікардією, та раптової смерті [32]. Зазвичай коронаростаз спостерігають під час активної фази ЕГПА [99]. ІХС зустрічається приблизно у 20% пацієнтів з ЕГПА (при незмінених КА за даними КГ) [140], перикардит — 28,7%, аритмії — 22,7%, СН — 20,7%, стенокардія — 7,3%, коронарит (за даними КГ) — 2,7% [88]. За іншими відомостями, стенокардію відмічали у 12,2% хворих на ЕГПА, ІМ — 2% [3]. Патологія серця виявлена у 55% осіб з ЕГПА, коронарит — 30%, а СН — майже у 20%. ІМ діагностували у ранні строки захворювання, його розвиток асоційований із високою активністю імунзапального процесу та коронаритом [1]. Ішемія та ІМ у пацієнтів з ЕГПА поєднуються із запальним процесом та інфільтрацією еозинофілів. При проведенні КГ рідко виявляють зміни епікардіальних артерій [105]. За даними деяких досліджень коронаростаз, підтверджений ангіографічно, був причиною розвитку вазоспастичної стенокардії. Слід відзначити, що атеросклеротичні стенозувальні ураження КА не виявлені [15, 35, 40, 99, 111, 122, 141].

Як вже згадувалося, коронарит може призводити до появи вазоспастичної стенокардії внаслідок коронаростазу епікардіальних КА з розвитком субепікардіальної ішемії міокарда (табл. 2). На ЕКГ відмічають елевацию сегмента ST. Окрім того, можуть виникати шлуночкові тахіаритмії та навіть зупинка серця [99]. Описаний випадок розвитку рефрактерної стенокардії, пароксизмальної форми фібриляції передсердь, мітральної регургітації, систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ 38%) із необструктивними, гемодинамічно незначущими ураженнями КА у 38-річного пацієнта з ЕГПА, якому проведено протезування мітрального клапана, радіочастотна абляція та денервація серця. Хворий виписаний із рекомендаціями прийому варфарину, аміодарону, спіронолактону, преднізолону та азатіоприну. Через три місяці у пацієнта не спостерігали нападів стенокардії. Причину її розвитку не з'ясовано, оскільки не проведено тестування на наявність коронаростазу [25].

ГКС може розвиватися внаслідок коронариту [74], коронаростазу, тромбозу КА [42, 129, 130]. За даними досліджень, виникнення ІМ відзначали у 9,4–18,1% пацієнтів з ЕГПА [16, 90], однак є дані про нижчу частоту його розвитку (2%) в осіб з ЕГПА [3]. Описані випадки розвитку ГКС як першого прояву ЕГПА [6, 99, 121], ГКС з елевациєю сегмента ST [6, 9, 11, 15, 26, 32, 37, 94, 123, 141], ГКС без елевациї сегмента ST [7, 29, 44, 130]. Огляд деяких випадків ГКС викладений у таблиці 3.

У літературі описані випадки розвитку ГКС внаслідок коронаростазу, що ускладнився кардіогенним шоком [6, 32], фібриляцією шлуночків (пацієнту проведено імплантацію кардіовертера-дефібрилятора) [9, 134], шлуночковою тахікардією [130]; ІМ і постінфарктної стенокардії [74]. Окрім того, відомий випадок появи ГКС при незмінених епікардіальних КА за даними КГ [6].

На додачу, описано клінічний випадок, коли у 35-річної пацієнтки, яка посту-пила до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на біль у грудній клітці та за-дишку, за даними ЕхоКГ виявлений гі-покінез передньої стінки ЛШ; ФВ ЛШ дорівнювала 48%, діагностований міні-мальний перикардіальний випіт. При про-веденні КГ виявлено оклюзію (тромбоз) дистального відділу ПМША. Виконано ПТКА ПМША та інфузію тирофібану, після чого призначений метилпреднізо-лон по 80 мг/добу. Стан пацієнтки по-кращився, рівень еозинофілів знизився до норми, а за даними контрольної КГ, яку провели через тиждень, тромботичні ураження КА не виявлені. Через два тижні при повторній ЕхоКГ патологічні зміни не діагностовані (відсутні гіпокінез і пе-рикардальний випіт) [42].

Також цікавим є випадок розвитку ГКС як наслідок спазму ПКА у 42-річної жінки з аспірин-індукованою астмою, що прой-шов після інтракоронарного введення ні-трогліцерину (рис. 2). На ЕКГ – елевація сегмента ST у відведеннях II, III, aVF та дис-кордантна депресія сегмента ST у відведе-ннях V2-V5, підвищений рівень тропоніну Т, АНЦА не діагностовано. Після дообстеження (виявлено астму, синусити, пурпуру, поліпи носа, еозинофілію) встановлений діагноз ЕГПА. Ймовірно, у даному випадку корона-роспазм пов'язаний з еозинофілією, оскільки інші можливі причини (куріння, вживання кокаїну, гіпервентиляція) виключені. За два місяці до госпіталізації у пацієнтки розви-нувся біль у грудній клітці, через три тижні епізоди стали частішими. На тлі прийому пролонгованих нітратів та дилтіазему було відзначено ангінозні напади, однак після призначення бетаметазону стан хворої по-кращився. Ангінозний біль не спостерігали за відсутності прийому антиангінальних пре-паратів та через три місяці при проведенні КГ коронароспазм не відмічали (рис. 3) [123].

Як було зазначено вище, коронароспазм розвивається в активній фазі захворюван-ня [99], однак появу коронароспазму спо-стерігали і в неактивній фазі ЕГПА [26]. G. D'Amico et al. описали випадок розвитку ІМ з елевацією сегмента ST передньобічної стінки ЛШ у 57-річної жінки (що приймала преднізолон) без ФР ІХС, яка поступила з типовим болем у грудній клітці. На ЕКГ виявлено елевацію сегмента ST у відведе-ннях I, aVL, V1-V6. Призначене лікування: прасургель, аспірин, нефракціонований ге-парин, морфін. При проведенні невідклад-ної КГ встановлено субоклюзію першої діа-гональної гілки, стеноз не зменшувався при інтракоронарному веденні нітратів. Сте-нозів ПКА не виявлено. Пацієнтці було проведено стентування першої діагональної гілки металевим стентом. Наприкінці про-цедури у хворої розвинувся рецидив болю у грудній клітці, на ЕКГ відзначали елева-цію сегмента ST у відведеннях II, III і aVF. За даними повторної КГ, виявлений мно-жинний стеноз ПКА внаслідок коронаро-спазму, який пройшов після інтракоронар-ного введення нітратів і верапамілу [26].

Ще один випадок ураження КА у 58-річ-ного пацієнта, при обстеженні якого всто-новлений діагноз ЕГПА. Крім того, хворий мав декілька ФР ССЗ: сімейний анамнез ССЗ, АГ, куріння, гіперхолестеринемію. В анамнезі – ішемічний та геморагічний інсульт, пролапс мітрального клапана з незначною регургітацією, атріовентри-кулярна блокада І-го ступеня. За допомо-гою КТ виявлено виразний кальциноз КА, а за даними КГ – дилатацію і дифузний кальциноз КА, оклюзію ПМША з розви-неним колатеральним кровотоком, критич-ний стеноз дистального відділу ПКА з суб-оклюзією задньої міжшлуночкової артерії та критичним стенозом задньо-бічної гілки. Пацієнту проведено коронарну ангіоплас-тику шляхом імплантації металевого стента в задню міжшлуночкову артерію із призна-ченням ГК [14].

Необхідно відзначити, що прийом не-стероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) може посилити сегментарну вазо-констрикцію, опосередковану еозинофілами. Буває, що НПЗП сприяють розвитку корона-роспазму внаслідок дегрануляції еозинофілів

Табл. 2. Огляд випадків вазоспастичної стенокардії при ЕГПА									
Дослідження	Стать/ вік	ФР ІХС	Дані ЕКГ	Дані КГ	АНЦА- статус	Еозинофілія (%,x10 ⁹ /л)	Ініціальна імуносу- пресивна терапія	Вазодила- татори	Наслідки
F.J. Garcia Hernandez [40]	Чол./20	-	Транзиторна елевація сегмента ST у відведеннях V1-V3, III, aVF у передніх або нижніх відведеннях	Відсутні зміни КА (без проведення провокуючих тестів)	-	1,1x10 ⁹ /л	Дефла- закорт	Нітрати, блокатори кальцевих каналів – неефективні	Повторні напади стенокардії
M. Setoguchi et al. [111]	Чол./60	Цукровий діабет, куріння	Депресія сегмента ST у відведеннях I, aVL, V4-V6	Спазм ПМША та огинаючої лівої КА	Негативний	↑	-	Нітрати, дилтіазем, нікорадил – неефективні	Смерть внаслідок фульмінантного міокардиту
P. Petrakopoulou et al. [99]	Жін./50	-	Транзиторна елевація сегмента ST у відведеннях V1-V3, II, III, aVF	1. 75% стеноз ПМША (проведено ПТКА) 2. Через 20 міс – тромбоз ПКА, проведено стентування ПКА 3. Через 3 міс – повторні епізоди за грудного болю, за даними КГ виключений стеноз КА 4. Через 3-4 міс – індукований ацетилхоліном коронаспазм (99% оклюзія проксимальних і дистальних відділів ПКА) 5. Через 6 міс – відсутність змін КА та їхня дилатація при введенні ацетилхоліну	-	20%	Преднізолон по 60 мг/добу	1. Відсутність ефекту блокаторів кальцевих каналів, трапідилу, частковий ефект нітратів 2. Позитивний ефект інтракоро-нарного введення нітрогліцерину	1. Повторні напади стенокардії (преднізолон по 5 мг/добу), циклофосфамід по 100 мг/добу 2. Відсутність нападів стенокардії при комбінованій імуносупресивній терапії ГК і циклофосфамідом
M. Drogue et al. [35]	Жін./54	-	Транзиторна елевація сегмента ST. При введенні метилергометрину спостерігали ангінозний біль і елевацію сегмента ST	Аневризма ПКА	-	18,6x10 ⁹ /л	-	-	-
J. Vinit et al. [140]	-	-	-	Відсутність змін КА	-	-	ГК, цикло-фосфамід	Антагоністи кальцію неефективні	Покращення стану

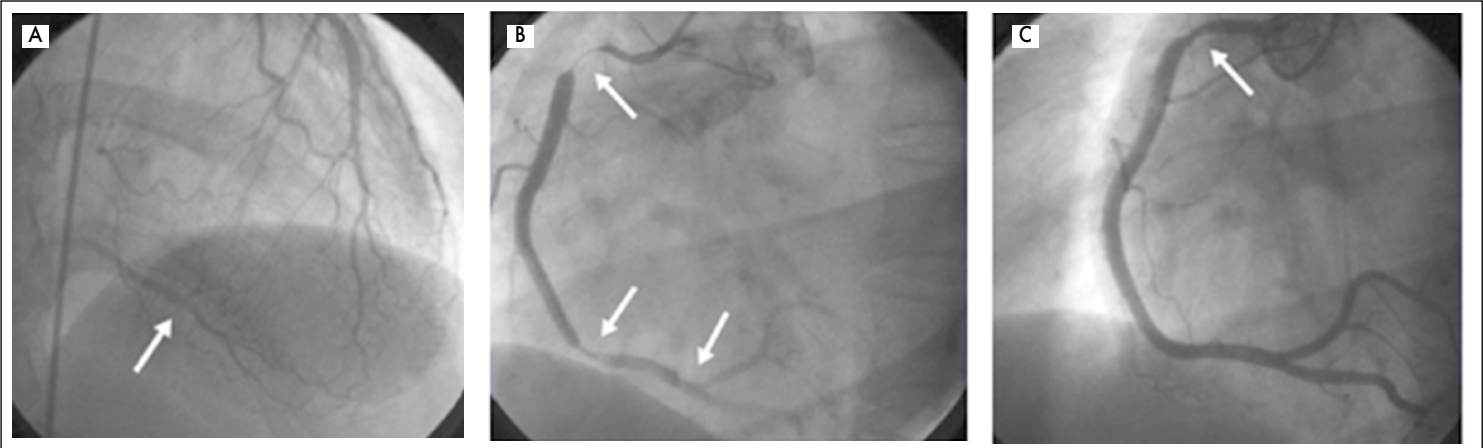


Рис. 2. Дані невідкладної КГ 42-річної жінки: А – колатеральний кровоток із ПМША до ПКА (вказано стрілкою); В – виразний спазм проксимального і дистальних відділів ПКА (вказано стрілками); С – інтракоронарне введення болюсу 0,2 мг нітрогліцерину привело до дилатації ПКА (вказано стрілкою) [123]

при ЕГПА. Окрім того, припинення прийому системних ГК може бути тригерним чинником маніфестації ЕГПА [50]. Так, описаний випадок коронароспазму з виникненням ангінозного болю, ІМ, фібриляції шлуночків і зупинки серця з успішною реанімацією у 30-річного пацієнта з ЕГПА після відміни ГК і через годину після введення НПЗП (кетопрофен). На ЕКГ відзначали елевацію сегмента ST у відведеннях V1-V6, I, aVL, реципрокну депресію сегмента ST у відведе-ннях II, III, aVF. За даними КГ, спостерігали спазм ПМША і ПКА, який пройшов після

інтракоронарного введення нітрогліцерину (рис. 4). Через 15 днів хворому імплантований кардіовертер-дефібрилятор та призна-чені ГК, цитостатики. Упродовж 30 місяців на тлі щоденного прийому преднізолону й азатіоприну симптомів не виявлено [9]. Дані цього дослідження демонструють, що застосування НПЗП може призвести до ко-ронароспазму внаслідок дегрануляції еози-нофілів при ЕГПА. Більш того, для запобі-гання фатальних подій важлива прихильність до терапії ГК, особливо у пацієнтів з ЕГПА із високим серцево-судинним ризиком [9].

J.P. Smedema et al. описали розвиток серцебиття та атипового болю у грудній клітці в 53-річної жінки з ЕГПА (діагноз встановлений 7 років тому). На ЕКГ ви-явлено ішемію міокарда, при проведенні 24-годинного холтеровського моніторин-гу ЕКГ – часті шлуночкові екстрасистоли та нестійка мономорфна шлуночкова тахі-кардія, а при наступному обстеженні (пер-фузійна сцинтиграфія з талієм-201 та ди-піридамолом, кіно- та перфузійна МРТ серця) – зворотні/незворотні дефекти перфузії та фіброз у ділянці міжшлуноч-кової перегородки, дискінезія її сегмента. Таким чином, зазначені дефекти перфузії та рубцева тканина, які є вторинними від-носно васкуліту дрібних судин міокарда та інфільтрації міокарда. За відсутності змін при проведенні КГ відзначені результати підтверджують ішемію, зумовлену васку-літом дрібних судин. До імуносупресивної терапії (низькі дози ГК та азатіоприн) були додані β-адреноблокатори й нітрати [118].

Описані випадки коронариту з розвит-ком ГКС з елевацією сегмента ST у ділян-ці передньої стінки ЛШ та периміокардиту [141], ГКС і міокардиту [109], як першого прояву ЕГПА, міокардиту та ГКС з елевацією сегмента ST, що ускладнився кардіогенним шоком і клінічною смертю [37].

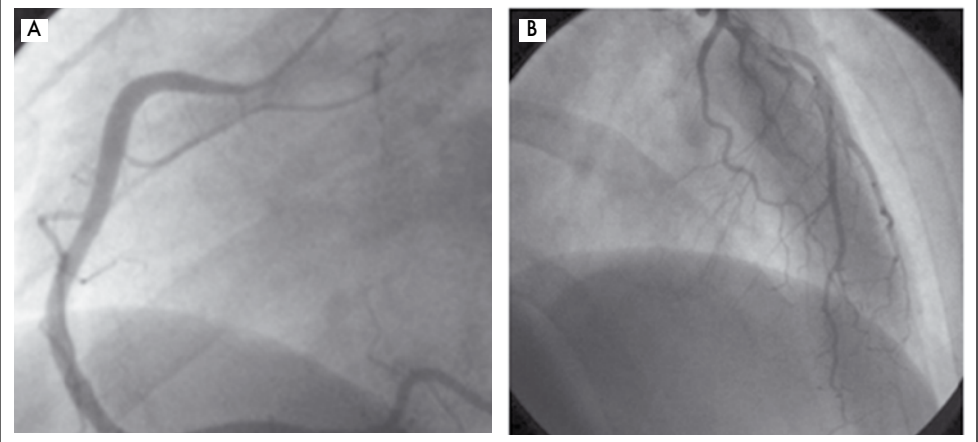


Рис. 3. КГ пацієнтки після тримісячної терапії бетаметазоном: А – відсутній спазм ПКА; В – відсутні колатералі з ПМША до ПКА [123]

Продовження на стор. 22

ТІВОРЕЛЬ®



- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.



А.В. Курята, д. мед. н., профессор, кафедра внутренней медицины 2
Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины

Реперфузионное повреждение миокарда: стратегия медикаментозной терапии

Ущерб, нанесенный сердечной мышце при остром инфаркте миокарда (ИМ), является результатом двух процессов: ишемии и последующей реперфузии (Ibanez B., Heusch G., 2015). Реперфузионное повреждение – синдром, возникающий вследствие восстановления коронарного кровотока в ишемизированной зоне и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией (Ватутин Н.Т. и соавт., 2013).

В настоящее время внимание исследователей сфокусировано на внутриклеточных процессах и функциональном состоянии клеток и субклеточных структур, что находит отражение в изменении стратегии медикаментозной терапии пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction ESC Clinical Practice Guidelines, 2018).

Ишемия и реперфузия

Процесс полного или частичного восстановления кровотока в ишемизированной зоне миокарда происходит спонтанно или с использованием реперфузионных технологий. Спонтанная реперфузия может развиваться вследствие лизиса либо реканализации коронарного тромба, прекращения спазма коронарной артерии, усиления коллатерального кровотока в участке ишемии. Также реперфузия достигается с помощью внутривенного введения тромболитических агентов, а также путем стентирования коронарных артерий. Несмотря на дифференцированный механизм, возобновление кровотока в окклюзированной артерии вызывает ряд процессов, объединенных в термин «реперфузионное повреждение миокарда», которые негативно влияют на восстановление функции ишемизированного миокарда (ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization, 2018).

Реперфузионное повреждение может проявляться контрактальной дисфункцией («станнированный» или «оглушенный» миокард), повреждением сосудов микроциркуляторного русла и отсутствием восстановления кровотока на уровне тканей (феномен no-reflow), реперфузионными аритмиями и необратимым повреждением миокарда, заключающимся в ускоренной гибели кардиомиоцитов, функция которых была нарушена предшествовавшей ишемией (Ватутин Н.Т. и соавт., 2013). Согласно экспериментальным данным, именно реперфузионным повреждением спровоцировано около 50% окончательного размера зоны некроза при остром ИМ (Yang X.C. et al., 2007).

В основе развития реперфузионного повреждения миокарда и реперфузионных аритмий лежат следующие механизмы, которые дополняют друг друга и взаимосвязаны:

- неблагоприятные эффекты реоксигенации ишемизированной ткани с образованием свободных радикалов кислорода («кислородный парадокс»);
- избыточное поступление ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства внутрь кардиомиоцитов с последующим нарушением функции митохондрий, снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ), образованием контрактуры кардиомиоцитов и в последующем их гибелью («кальциевый парадокс»);
- механическое повреждение кардиомиоцитов при восстановлении кровотока (Долженко М.Н., Довганич Н.В., 2008).

Митохондриальная пора

Один из основных патогенетических механизмов реализации реперфузионного повреждения

При ишемии миокарда и его последующей реперфузии кардиомиоциты гибнут в результате апоптоза. Наиболее вероятной причиной в этой ситуации считается развитие дисфункции митохондрий из-за открытия в их внутренней мембране неспецифических каналов высокой проводимости для молекул размером менее 1500 дальтон. Этот канал именуется митохондриальной порой. Митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора образована комплексом белков и представляет собой неселективный канал, который проходит через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и играет значительную роль в кальциевом обмене между данными органеллами и средой (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) (Gordan R. et al., 2016).

mPTP функционирует путем изменения структуры составляющих ее белков, регулируя тем самым энергетические процессы и электролитный обмен в «экстремальных ситуациях». Открытие происходит при определенных патологических состояниях, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, печеночная энцефалопатия, мышечная дистрофия, ИМ и др. (Linkermann A. et al., 2016). В частности, при ишемии миокарда наличие активной mPTP является фактором, который играет важную роль в реперфузионном повреждении миокарда, поскольку во время самого эпизода ишемии mPTP закрыта, но открывается сразу, как только возобновляется ток крови к тканям (Левченкова О.С. и соавт., 2014; Ong S.B.,

Samangouei P., 2015). Помимо транспортной, mPTP выполняет также регуляторную функцию, инициируя процесс клеточной деградации и непосредственно участвуя в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза. Открытие mPTP во внутренней мембране сопровождается падением потенциала между внутренней и внешней средой клетки, поступлением воды и ионов в матрикс митохондрий, их набуханием и разрывом внешней мембраны. Разобщение дыхательной цепи, выброс цитохрома С и других факторов апоптоза, а также преобладание гидролиза АТФ над синтезом в конечном итоге приводят к гибели клетки.

Таким образом, судьба клетки после ОКС зависит от степени и продолжительности открытия ее mPTP (Cung T.T. et al., 2015). Если повышение проницаемости mPTP происходит кратковременно, клетка может восстановиться, если же открытие более выраженное и продолжительное, то клетка подвергается апоптозу.

...и мишень для фармакотерапии

Для уменьшения реперфузионного повреждения миокарда применяют эндогенную (пре-, пери-, посткондиционирование) кардиопротекцию, ингибирование сигнальных путей апоптоза кардиомиоцитов, эндотелио- и вазопротекцию, а также гипотермию (Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., 2009, Ватутин Н.Т. и соавт., 2013).

Для предупреждения возникновения осложнений ОКС необходимо уменьшить прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов и выраженность внутриклеточных нарушений, возникающих с первых секунд развития ишемии. Поэтому в настоящее время интенсивно разрабатываются методы уменьшения реперфузионного повреждения и миокардиальной цитопротекции. Ранее изучались возможности действия гемодинамически активных лекарственных средств, обладающих свойствами антиоксидантов, ингибиторов катаболических ферментов и мембранопротекторов (Вакалюк И.П., 2016). Сегодня будущее за препаратами, имеющими сразу гемодинамические и цитопротекторные эффекты.

При этом именно mPTP является перспективной мишенью для фармакологического воздействия, поскольку выполняет важнейшую регуляторную функцию в жизнедеятельности клетки. Она участвует не только в регуляции метаболических процессов в различных условиях функционирования клетки, но и в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза (Левченкова О.С. и соавт., 2014; Linkermann A. et al., 2016).

Ингибиторы митохондриальной поры: L-карнитин и L-аргинин

Свойствами блокаторов mPTP обладают молекулы **левокарнитина (L-карнитина) и L-аргинина** (Opie L.H., 1979, Evans N.W. et al., 2002; Шиманская Т.В. и соавт., 2009; Левченкова О.С. и соавт., 2014; Jiang H., Liu M., 2018).

L-карнитин участвует в процессе β -окисления жирных кислот (ЖК) и выработке энергии в митохондриях, а также выступает в качестве специфического ко-фактора, контролирующего скорость окисления длинноцепочечных ЖК и облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий. Кроме того, L-карнитин участвует в удалении избытка ЖК из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, предупреждая таким образом развитие цитотоксического эффекта. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом А

поддерживается за счет работы так называемого карнитинового челнока, транспортирующего ацильные остатки ЖК (Вакалюк И.П., 2016).

При ОКС антиоксидантный и защитный эффект L-карнитина носит комплексный характер и обусловлен его способностью удалять уже образовавшиеся активные формы кислорода, выступая в качестве акцептора для таких радикалов (Opie L.H., 1979). L-карнитин транспортирует свободные жирные кислоты в митохондрию и стимулирует β -окисление для коррекции энергетического обмена, способствуя выработке АТФ, и ингибирует активность mPTP с транзитной проницаемостью (Opie L.H., 1979; Асташкин Е.И., 2016).

Еще в 2013 г. был опубликован систематический обзор 13 контролируемых исследований, включавших в общей сложности 3629 пациентов, который показал, что применение L-карнитина приводит к достоверному снижению смертности от любых причин и с высокой степенью достоверности — к уменьшению частоты возникновения желудочковых аритмий и развития ИБС. Было показано, что механизм, лежащий в основе положительного действия L-карнитина при сердечно-сосудистой патологии, является многофакторным и связан, в частности, со способностью данного вещества улучшать энергетический метаболизм в митохондриях кардиомиоцитов (Dinicolantonio J.J., Lovie C.J. et al., 2013).

Сегодня накоплен значительный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями (Площенко Ю.О., Клигуненко О.М., 2017). Показано, что уровень L-карнитина в миокарде снижается при ИБС, остром ИМ, а также сердечной недостаточности различного генеза (Regitz V. et al., 1990).

В свою очередь, высокие концентрации L-карнитина оказывают положительный клинический эффект при стенокардии, заболеваниях периферических сосудов, артериальной гипертензии (Arsenian M.A., 1997; Ferrari R. et al., 2004; Miguel-Carrasco J.L. et al., 2008; Zambrano S. et al., 2013). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью он улучшает функцию миокарда и клиническую симптоматику, а также хорошо переносится (Xiaolong Song et al., 2017). Установлено, что левокарнитин способствует снижению риска атеросклероза и ИБС у лиц с сахарным диабетом (Tarrpia P.S. et al., 2011). При этом его антиангинальный и противоишемический эффекты обусловлены улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии (Bartels G.L. et al., 1994).

Хорошо изучено применение L-карнитина при ОКС. L-карнитин является физиологически важным ко-фактором энергетического обмена в кардиомиоците в условиях острой и хронической ишемии. В частности, применение L-карнитина в течение 8 часов после появления симптомов уменьшает распространенность острого ИМ (Rebuzzi A.G. et al., 1984; Singh R.B. et al., 1996; Tarantini G. et al., 2006).

L-карнитин уменьшает размер зоны инфаркта, предотвращает желудочковые аритмии, дилатацию левого желудочка и сердечную недостаточность, а также улучшает выживаемость пациентов (Dinicolantonio J.J. et al., 2014).

Согласно данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2013), в основе патогенеза ишемии миокарда лежит микрососудистая (эндотелиальная) дисфункция. L-аргинин имеет и гемодинамический, и эндотелиопротекторный эффекты. Аргинин является субстратом для образования NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез оксида азота в эндотелиоцитах (Торси В., Узун М., 2013). Он способствует расширению сосудов — это увеличивает доставку кислорода, что критично важно в условиях ишемии. Аргинин оказывает защитные эффекты: антигипоксический, мембраностабилизирующий, цитопротекторный, антиоксидантный, дезинтоксикационный. Он участвует в регуляции промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении ишемизированного сердца посредством угнетения Ca -индуцированного открытия митохондриальной поры (Шиманская Т.В. и соавт., 2009; Левченкова О.С. и соавт., 2014).

Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. В экспериментах на лабораторных животных был подтвержден защитный эффект аргинина на лизосомные ферменты и связанные с мембраной АТФазы при индуцированном ИМ (Ebenezar K. et al., 2003).

Таким образом, комплексная терапия в ранний период с использованием L-карнитина и L-аргинина является патогенетически обоснованным методом, действующим на основные активаторы митохондриальной поры и уменьшающим время и степень ее открытия, а также снижающим выраженность внутриклеточных нарушений миокарда и уменьшающим реперфузионное повреждение при острой ишемии миокарда.

Справка 3У

L-карнитин и L-аргинина гидрохлорид входят в состав комбинированного препарата Тиворель®, разработанного компанией «Юрия-Фарм».

Тиворель® является необходимым компонентом ранней терапии ОКС и применяется с первых часов непосредственно после проведения базового лечения и восстановления кровотока. В составе комплексной терапии препарат оказывает выраженный антиишемический эффект, а также предупреждает дальнейшее повреждение кардиомиоцитов и распространение зоны некроза (Вакалюк И.П., 2016).

Функціональна діагностика: звертаємося до підручника

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

Терміном «суправентрикулярні тахікардії» (СВТ) називають порушення ритму серця, які характеризуються формуванням імпульсів на рівні АВ-вузла або вище з частотою 100 і більше ударів за хвилину. Частота виникнення СВТ становить приблизно 35 випадків на 100 тис. осіб за рік, а поширеність — близько 2,25 на 1 тис. (Delacretaz E., 2006). СВТ можуть бути різними за своїм перебігом і нерідко зумовлюють необхідність надання невідкладної допомоги. Основою сучасного ведення пацієнтів із СВТ є катетерні втручання, які в більшості випадків забезпечують радикальне усунення передумов для виникнення аритмії та нерідко дозволяють уникнути потреби у профілактичному медикаментозному лікуванні (Page R.L. та співавт., 2015). Для ефективної корекції субстрату СВТ необхідно точно визначити її джерело, електрофізіологічний механізм та перебіг. У багатьох випадках для вирішення цих питань достатньо аналізу звичайної електрокардіографії (ЕКГ) або даних амбулаторного моніторування ЕКГ.

За локалізацією джерела розрізняють синоатріальну, передсердну, АВ-вузлову й АВ-тахікардію з участю додаткових шляхів проведення (ДШП) імпульсів, за механізмами формування — реципрокні (рієнтрі) й ектопічні (автоматичні), а за перебігом — пароксизмальні, постійно-зворотні та постійні (перманентні) тахікардії (Кушаковський М.С., 2004).

У більшості випадків СВТ формуються за механізмом повторного входу збудження. Серед СВТ найбільш поширені тахікардії за механізмом рієнтрі з участю АВ-вузла (АВ-вузлова реципрокна тахікардія [АВВРТ] і АВ-реципрокна тахікардія [АВРТ]), які найчастіше запускаються передсердними екстрасистолами. Рідше спостерігаються передсердні тахікардії (ПТ), які можуть бути зумовлені механізмом рієнтрі або вогнищем патологічного автоматизму в передсердях. Пароксизмальна ПТ, яка виникає через тривалий час після катетерних процедур або кардіохірургічних втручань із пошкодженням передсердя, зазвичай викликана саме рієнтрі в передсерді. Незначна частка СВТ припадає на синоатріальну реципрокну, невідповідну синусову, ектопічну вузлову, а також непароксизмальну АВ-вузлову тахікардії (Bayes de Luna A., 2011).

Переважаю СВТ виникають у пацієнтів без структурної хвороби серця. Винятком можуть бути АВРТ у хворих із ДШП, асоційованими з гіпертрофічною кардіоміопатією, аномалією Ебштейна, а також ПТ при вроджених або набутих вадах серця. Тригерами (факторами, які запускають) СВТ можуть бути надмірне споживання кофеїну, алкоголю, деяких ліків (зокрема, бронхо- і вазодилаторів) або гіпертиреоз. Частота серцевих скорочень (ЧСС) під час СВТ переважно становить 100–250 за хвилину. Щоправда, вона залежить від стану проведення імпульсів через АВ-вузол. При поєднанні частій імпульсації із суправентрикулярного джерела з АВ-блокадою частота скорочень шлуночків може бути в нормальних межах або навіть сповільненою.

Пароксизмальні СВТ — регулярні зворотні тахікардії, які характеризуються раптовістю початку та припинення. Водночас для непароксизмальних форм СВТ характерні поступовість початку та припинення епізодів тахікардії. За своїм перебігом вони бувають повторюваними (постійно-зворотними) або постійними (перманентними, безперервними) тахікардіями, які за відсутності лікування можуть призвести до дилатації і систолічної дисфункції ЛШ — так званої тахікардіоміопатії. Ці тахікардії (наприклад, постійно-зворотна ПТ або перманентна АВ-реципрокна тахікардія) асоціюються з відносно помірним підвищенням ЧСС, можуть довго залишатися без- або малосимптомними, та їх тривалість встановити неможливо. Ще одна форма непароксизмальної СВТ — невідповідна синусова тахікардія (СТ).

Залежно від тривалості шлуночкового комплексу, розрізняють СВТ із вузькими (менш ніж 120 мс) і поширеними (120 мс і більше) комплексами QRS. Саме з оцінки цього критерію починається диференціальна діагностика СВТ. Більш ніж у 90% випадків картина ЕКГ під час СВТ характеризується вузькими комплексами QRS. В інших випадках СВТ, які поєднуються з ДШП або порушеннями внутрішньошлуночкової провідності, потрібно диференціювати від ШТ.

Оцінка клінічних симптомів має ключове значення для визначення стратегії ведення пацієнтів із СВТ. Поширені симптоми СВТ — серцебиття, тривога, запаморочення, дискомфорт у грудній клітці, почуття нестачі повітря, інколи — передсинкопальний стан. При стійких епізодах СВТ може виникати поліурія, зумовлена розтягненням передсердь і підвищенням вмісту натрійуретичних пептидів. При обстеженні пацієнтів із СВТ важливо оцінити тривалість і частоту епізодів аритмії, характер їх початку та припинення, ймовірні тригери, а також заперечити наявність структурної хвороби серця. Пароксизмальні СВТ характеризуються раптовим початком і припиненням, на відміну від синусової та ектопічної тахікардій, яким притаманні поступові початок і сповільнення.

Після відновлення синусового ритму потрібно заереєструвати ЕКГ у 12 відведеннях. Виявлення на ній дельта-хвилі та/або короткого інтервалу RQ вказує на наявність ДШП. Але приблизно в 30% пацієнтів з АВРТ додаткові шляхи є прихованими, тобто не виявляються на ЕКГ під час синусового ритму. Ці ДШП здатні проводити імпульси лише ретроградно, під час пароксизму тахікардії.

В амбулаторних пацієнтів із частими нападами серцебиття для їх документування можна використовувати добуве моніторування ЕКГ або подій. Із метою визначення наявності структурної хвороби серця здійснюють ЕКГ-дослідження. Крім того, в пацієнтів із СВТ потрібно оцінити рівень електролітів та гормонів щитоподібної залози.

Точно визначити механізм СВТ можна з допомогою електрофізіологічного дослідження. Утім, воно переважно має сенс лише в тих ситуаціях, коли розглядається можливість катетерної абляції СВТ.

Синусова тахікардія

Найпоширеніший механізм СТ — підвищення автоматизму синусового вузла; ця тахікардія є фізіологічною відповіддю на фізичне або емоційне навантаження, починається і припиняється поступово. Під час навантажувальної проби в молодих осіб ЧСС може досягати 180–200 за хвилину. СТ спостерігають також при деяких хворобах і станах: гарячці, гіпертиреозі, серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарда (ІМ), емболії легеневої артерії. Невідповідна синусова тахікардія зазвичай з'являється у жінок віком до 50 років. Ця нечаста форма СТ, очевидно, пов'язана з недостатньою вагусною активністю. Вона характеризується стійким і надмірним підвищенням ЧСС при фізичному навантаженні та з її нормалізацією під час сну. Виникнення надмірної СТ при переході в ортостаз позначають останнім часом як синдром постуральної ортостатичної тахікардії. Її формування пояснюють різними механізмами, зокрема дисбалансом вегетативної нервової системи та зменшенням притоку крові до серця (Surawicz B., Nihilans T.K., 2001).

Основою формування синоатріальної реципрокної тахікардії є кільце рієнтрі у межах синусового вузла або біля нього. Ця рідкісна тахікардія за своєю природою є пароксизмальною. Вона характеризується раптовим підвищенням ЧСС без суттєвих змін морфології зубця Р порівняно з таким до початку пароксизму, припиняється на тлі вагусних проб або введення

аденозинтрифосфату (АТФ). Інколи дуже висока частота збуджень передсердь супроводжується появою АВ-блокади II ступеня з періодикою Венкебаха.

Передсердні тахікардії

ПТ можуть формуватися за механізмами рієнтрі або патологічного автоматизму. Унікальними характеристиками ПТ є можливість перебігу у вигляді рецидиву коротких пробіжок, а також феномен «розігріву» з поступовим підвищенням частоти передсердних імпульсів протягом 5–10 секунд до її стабілізації. Джерело ПТ розташоване поза синусовим вузлом, що зумовлює змінену морфологію зубця Р та нерідко — зміни тривалості інтервалу PR порівняно з такими під час синусового ритму (рис. 1). На відміну від фібриляції (ФП) та тріпотіння передсердь (ТП), при ПТ зубці Р добре ідентифікуються і відокремлені один від одного ізолінією у всіх відведеннях ЕКГ.

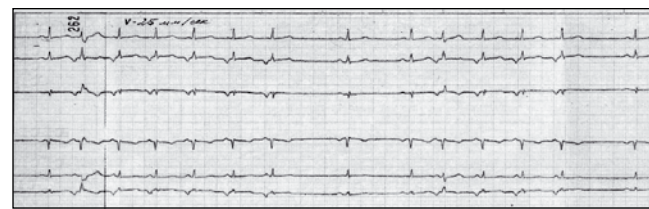


Рис. 1. Постійно-зворотна нижньопередсердна тахікардія: в обох епізодах тахікардії перший передчасний комплекс QRS аберантний

Інколи при вираженій тахікардії зубці Р нашаровуються на Т, змінюючи їх графіку. Особливості графіки зубців Р та вектор збудження передсердь дозволяють передбачати ймовірну локалізацію джерела ПТ. Зокрема, при ПТ, які походять з лівого передсердя, зубець Р позитивний або $-/+$ у відведенні V1, з ділянки вушка лівого передсердя — негативний у відведеннях I і aVL, при правопередсердній — негативний або $+/-$ у відведенні V1, при нижньопередсердній — негативний у відведеннях II, III, aVF (рис. 2).



Рис. 2. Нижньопередсердна тахікардія з ЧСС 125 за хвилину: швидкість запису 25 мм/с

Водночас у випадку парасинусового (біля синусового вузла) розташування джерела тахікардії графіка зубця Р може істотно не змінюватися (Bayes de Luna A., 2011). Нерідко під час епізоду тахікардії з'являється АВ-блокада II ступеня з періодикою Венкебаха (рис. 3) або проведенням 2:1.

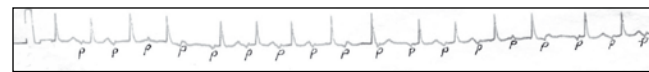


Рис. 3. Нижньопередсердна тахікардія з АВ-блокадою II ступеня 1-го типу

Картина ЕКГ у пацієнтів із ПТ має певні особливості залежно від їх механізму та локалізації джерела тахікардії. При реципрокній передсердній тахікардії кільце повторного входу збудження розташоване у передсердях, інтервали RR однакові, перебіг тахікардії пароксизмальний. Частота передсердних імпульсів переважно становить від 100 до 240 за хвилину. Частота шлуночкових скорочень у пацієнтів із ПТ залежить від стану АВ-проведення імпульсів і переважно не перевищує 180 за хвилину. Інколи ПТ із високою ЧСС трансформуються у ФП і ТП. Наголосимо, що останнім часом типове (істмус-залежне) ТП розглядають як синонім ПТ за механізмом макро-рієнтрі.

Особливості ектопічних передсердних тахікардій (механізми — патологічний автоматизм або тригерна активність) — поступовість початку та припинення, наявність періодів «розігріву» та «охолодження» з відповідними змінами тривалості інтервалів RR. Перебіг ектопічних ПТ пароксизмальний, постійно-зворотний або перманентний (рис. 4).



Рис. 4. Постійно-зворотна нижньопередсердна тахікардія: в другому епізоді тахікардії комплекси QRS аберантні за типом блокади правої ніжки пучка Гіса, по каналу V1 зареєстрована черезстраховідна електрограма

Постійно-зворотні ПТ подібні за механізмами та графікою ЕКГ до частих, групових передсердних екстрасистол. В обох випадках формування аритмії пов'язане із джерелом патологічного автоматизму в передсерді, що зумовлює зміни морфології зубця Р. Початок епізоду може бути раптовим або поступовим, залежно від фонові ЧСС. Ритм нерегулярний, ЧСС у межах 100-150 за хвилину. При груповій передсердній екстрасистолі тривалість епізодів переважно становить 3-5 передчасних комплексів, а при постійно-зворотній ПТ є більшою.

При багатофокусній (хаотичній) ПТ частота передсердного ритму може досягати 180, інколи 240 за хвилину, видно принаймні три різновиди зубців Р, неоднакові інтервали РР, РР, ритм шлуночків нерегулярний. Але кожному комплексу QRS обов'язково передують зубець Р. Нерідко наявна також аберація шлуночкових комплексів. Такі тахікардії можуть виникати на тлі гіпоксії, підвищеного тиску в передсердях, переважно у пацієнтів із хронічними бронхолегеневими хворобами, вадами серця, дилатаційною кардіоміопатією, при застосуванні теофіліну, інтоксикації серцевими глікозидами. Оскільки фоновим ритмом переважно є синусова тахікардія, а частота скорочень шлуночків під час багатофокусної ПТ може збільшуватися незначно, початок епізоду тахікардії часто не супроводжується виразними симптомами.

Атріовентрикулярні вузлові тахікардії

Серед АВ-вузлових тахікардій найчастіше спостерігається АВВРТ, яка формується за механізмом ренітри. У нормі проведення імпульсів від передсердь до шлуночків відбувається по швидкому (β -) каналу АВ-вузла. У разі антероградної блокади проведення по β -каналу, яка виникає після передчасного збудження передсердь (передсердної екстрасистоли або стимульованого комплексу), імпульси проходять до шлуночків по повільному (α -) каналу і повертаються до передсердь по β -каналу. Якщо до моменту повернення імпульсу α -канал встигає вийти зі стану рефрактерності, кільце ренітри замикається, і виникає пароксизм АВВРТ.

Зазвичай АВВРТ з'являється у жінок молодого і середнього віку, в яких немає структурної хвороби серця. ЧСС під час цієї тахікардії може становити 140-220 за хвилину. Для АВВРТ характерні початок із передсердної екстрасистоли з подовженням інтервалу PQ, раптовість запуску та припинення. Зубців Р не видно (якщо збудження шлуночків і передсердь відбувається одночасно) (рис. 5), або негативний Р з'являється в кінцевій частині комплексу QRS чи одразу після нього у відведеннях II, III і aVF (інтервал $RP' < 70$ мс), та позитивний Р у відведенні V1 (графіка шлуночкового комплексу за типом rSr').

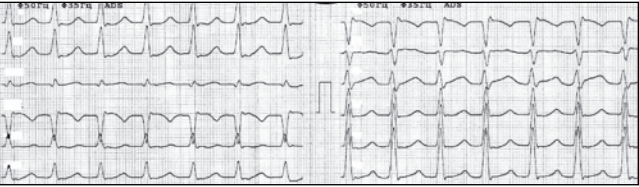


Рис. 5. АВ-вузлова реципрокна тахікардія з одночасним збудженням передсердь і шлуночків із ЧСС 197 за хвилину

Після відновлення синусового ритму інколи можна помітити чергування звичайних та більш тривалих інтервалів PQ, різниця між якими перевищує 80 мс, а перехід від одних до інших відбувається стрибкоподібно. Вказані зміни характерні для типової (slow-fast) форми АВВРТ із повільним антероградним і швидким ретроградним

проведенням імпульсів. Важливий критерій диференціальної діагностики АВВРТ — відсутність ознак преекзитації після припинення пароксизму.

При рідкісній безперервній (incessant) формі вузлової реципрокної тахікардії (fast-slow) ЧСС переважно становить 120-150 за хвилину. Зубець Р' розташований ближче до наступного комплексу QRS, і тому $RP' > P'R$. Початок цієї тахікардії асоціюється із критичним зменшенням тривалості інтервалу RR, переважно внаслідок передсердної екстрасистоли. Найчастіше ця тахікардія характеризується постійно-зворотним перебігом, коли «пробіжки» тахікардії перериваються на кілька синусових імпульсів. Якщо тахікардія не переривається, її називають перманентною.

Інколи трапляється також ектопічна АВ-вузлова тахікардія, яка переважно поєднується з АВ-дисоціацією. При цьому передсердя збуджуються з синусового вузла, а шлуночки — з АВ-вузла. Ця тахікардія зумовлена механізмом патологічного автоматизму, є пароксизмальною або постійно-звотною за перебігом, з ЧСС у межах 100-200 за хвилину. Цю форму тахікардії спостерігають при тяжких хворобах серця, таких як ІМ, а також при електролітних розладах. Водночас непароксизмальна АВ-вузлова тахікардія пов'язана з механізмом тригерної активності та інколи може бути безперервною. Характерними є поступові початок і припинення цієї форми тахікардії, діапазон ЧСС 100-130 за хвилину. Можливими етіологічними чинниками є глікозидна інтоксикація, міокардити, стани після кардіохірургічних втручань (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009).

Атріовентрикулярні реципрокні тахікардії

Одна з основних причин пароксизмальних тахікардій — синдром передчасного збудження шлуночків (пеекзитації). Виникненню односторонньої блокади проведення і формуванню кільця ренітри сприяє наявність двох шляхів (АВ-вузла і ДШП) із різними показниками рефрактерності та швидкості проведення імпульсів. Найбільш поширена АВРТ з антероградним проведенням через АВ-вузол і ретроградним через додатковий шлях — ортодромна тахікардія. Найчастіше під час цієї тахікардії спостерігається нормальна (суправентрикулярна) морфологія комплексу QRS, а ЧСС зазвичай становить 160-220 за хвилину (рис. 6). Тахікардія з ЧСС більш ніж 180 за хвилину майже завжди супроводжується порушеннями гемодинаміки з виникненням гіпотензії, нападів лівошлуночкової недостатності, стенокардії. З огляду на це пацієнти нерідко потребують невідкладної допомоги.



Рис. 6. АВ-реципрокна (ортодромна) тахікардія з ЧСС 210 за хвилину (стрілкою вказаний зубець Р')

Приблизно 5% випадків АВРТ припадають на антидромну тахікардію з поширенням хвилі збудження у протилежному напрямку (антероградне проведення через додатковий шлях і ретроградне — через АВ-вузол) і широкими комплексами QRS. Потенційно загрозливим для життя в пацієнтів із синдромом Вольфа — Паркінсона — Уайта є його поєднання із ФП. У цих випадках унаслідок короткого рефрактерного періоду ДШП частота скорочень шлуночків може досягати 300 і більше за хвилину, що супроводжується вираженими порушеннями гемодинаміки, може призвести до фібриляції шлуночків і раптової зупинки кровообігу. Вважають, що при рідкісній тахікардії з участю пучків Махайма (АВРТ із морфологією блокади ЛНПГ) функціонує аномальний нодо- або фасцикулофасцикулярний ДШП.

Інколи комплекс QRS поширений унаслідок фонові блокади однієї з ніжок пучка Гіса або аберантного проведення. Найскладніше здійснювати диференціальну діагностику ортодромної тахікардії та АВВРТ. Про ймовірне залучення ДШП можуть свідчити наявність ознак преекзитації під час синусового ритму, дискретний негативний зубець Р' при тахікардії у відведеннях II, III, aVF з інтервалом $RP' 100$ мс і більше, а також електрична альтернація

шлуночкових комплексів. Під час тахікардії комплекс QRS може бути аберантним унаслідок частото-залежної блокади правої або (рідше) лівої ніжки пучка Гіса. Поява блокади ніжки пучка Гіса з боку розташування пучка Кента призводить до збільшення тривалості інтервалу RP' та подовження циклу тахікардії зі зниженням ЧСС (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009).

У деяких випадках в одного пацієнта виявляють два види пароксизмів АВ-реципрокної тахікардії з антеро- (антидромна) і ретроградним (ортодромна) проведенням імпульсів через пучок Кента (рис. 7).



Рис. 7. АВРТ із ретро- (ортодромна) і антероградним (антидромна) проведенням імпульсів через пучок Кента (відповідно А і Б) в одного пацієнта

Уточнити діагноз нерідко допомагає порівняння форми шлуночкових комплексів на тлі пароксизмів та під час синусового ритму. Графіка комплексу QRS під час антидромної тахікардії може нагадувати таку на тлі синусового ритму з ознаками преекзитації, хоча при високій ЧСС його тривалість збільшується. Водночас при ортодромній тахікардії можливі різні співвідношення форми шлуночкового комплексу під час пароксизму і в періоди синусового ритму. В пацієнтів із маніфестним синдромом преекзитації під час ортодромної тахікардії дельта-хвиля зникає, і конфігурація шлуночкового комплексу стає суправентрикулярною. Утім інколи з'являється частото-залежна блокада ніжки пучка Гіса (найчастіше — правої). Можливий також варіант виникнення ортодромної тахікардії в пацієнтів з фонові блокадою однієї з ніжок пучка Гіса. У цьому разі її потрібно диференціювати від шлуночкової тахікардії. Уточнити діагноз допомагає порівняння форми шлуночкових комплексів під час пароксизму та на тлі синусового ритму.

Приблизно 30% випадків АВРТ пов'язують із прихованим ДШП. Про можливе його функціонування свідчить дуже висока ЧСС під час тахікардії з вузькими комплексами QRS у пацієнтів без вихідних ознак синдрому преекзитації, інтервал $RP' 100$ мс і більше, а також електрична альтернація шлуночкових комплексів.

Диференціальна діагностика

При здійсненні електрокардіографічної диференціальної діагностики СВТ спочатку потрібно звернути увагу на електричну активність шлуночків, а не передсердь. Насамперед відрізняють СВТ із вузькими і широкими комплексами QRS. Далі оцінюють ступінь регулярності шлуночкових комплексів (табл.). Регулярними вважають тахікардії, при яких коливання тривалості сусідніх інтервалів RR не перевищують 10%; втім, у більшості випадків ці коливання становлять менш ніж 5%.

Наступним кроком є оцінка перебігу, раптовості початку та припинення епізодів тахікардії. В окремих випадках це завдання вирішується при опитуванні пацієнта, але переважно — при більш тривалій реєстрації / моніторингу ЕКГ. Важливе значення має також визначення ЧСС під час епізоду аритмії.

Ключовим етапом алгоритму диференціальної діагностики СВТ є оцінка активності передсердь. Зубці Р передують шлуночковим комплексам при синусовій, синоатріальній, передсердній монотонній та багатофокусній тахікардіях, а також групових передсердних екстрасистолах. При АВВРТ і АВРТ негативні зубці Р реєструються після комплексів QRS чи збігаються з ними (рис. 8). При тахікардіях із дуже високою ЧСС (зокрема ПТ, АВВРТ, АВРТ) зубців Р може бути не видно, оскільки вони нашаровуються на зубець Т. ТП із проведенням 2:1 можна помилково розцінити як синусову або передсердну тахікардію, через те що кожна друга хвиля тріпотіння часто збігається із зубцем Т; водночас при ЧСС близько 150 за хвилину потрібно завжди розглядати можливість існування ТП.

Продовження на наступній стор.

Табл. СВТ у пацієнтів із регулярними та нерегулярними інтервалами RR	
Регулярні інтервали RR	Нерегулярні інтервали RR
СТ із фіксованим АВ-проведенням (майже завжди 1:1) Синоатріальна реципрокна тахікардія ПТ із фіксованим АВ-проведенням (переважно 1:1) АВВРТ АВРТ ТП із фіксованим АВ-проведенням (переважно 2:1)	ФП ТП зі змінним АВ-проведенням Багатофокусна ПТ Мономорфна ПТ зі змінним АВ-проведенням Передсердна ектопічна тахікардія АВ-вузлова ектопічна тахікардія
Примітка: Адаптовано за Bayes de Luna A., 2011.	

Початок на попередній стор.



Рис. 8. Фрагмент холтеровського моніторингу ЕКГ: регулярна СВТ із ЧСС 134 за хвилину, після кожного комплексу QRS реєструються зубці Р', тривалість інтервалу RP' 80 мс; найбільш імовірні варіанти – АВВРТ і АВРТ, але з огляду на відносно невисоку ЧСС не виключена непароксизмальна АВ-вузлова тахікардія

Урешті-решт, допоміжним критерієм диференціальної діагностики СВТ може бути відповідь на вагусні проби або введення засобів, які блокують АВ-проведення імпульсів (аденозину або АТФ). Зокрема, якщо епізод тахікардії припиняється на тлі масажу каротидного синуса або проби Вальсальви, найбільш імовірною є АВВРТ. У разі ж появи АВ-блокади зі збереженням тахікардії у передсердях на тлі вагусних проб або застосування АТФ діагностують ПТ або ТП (рис 9). При СВТ із залученням ДШП співвідношення передсердних зубців і шлуночкових комплексів завжди становить 1:1 і не може змінюватися, оскільки блокада проведення імпульсів на будь-якому відрізку кільця рієнтри веде до негайного припинення пароксизму тахікардії. Тоді як у пацієнтів з АВВРТ відсутність проведення частини імпульсів до передсердь або шлуночків із різних причин ніяк не впливає на рух збудження по кільцю рієнтри й не супроводжується припиненням пароксизму.

Важливе значення у диференціальній діагностиці регулярних тахікардій із вузькими комплексами QRS має оцінка локалізації зубця Р' (рис. 10). Якщо цей зубець збігається із шлуночковим комплексом або дещо змінює його кінцеву частину, найбільш імовірною є АВВРТ. Коли кільце рієнтри містить ДШП (при ортодромній тахікардії), зубець Р переважно розташований дещо пізніше (на 100 мс і більше) від початку комплексу QRS, причому тривалість $RP' < P'R$ (рис. 11).

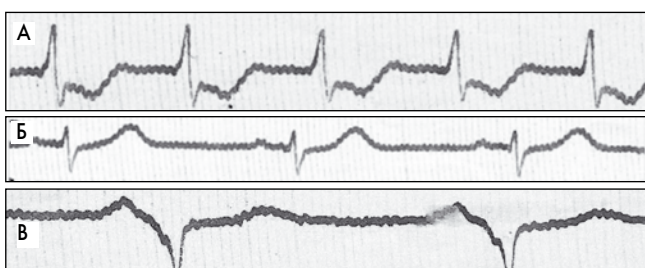


Рис. 11. А – АВ-реципрокна (ортодромна) тахікардія з ЧСС 185 за хвилину (стрілкою вказаний зубець Р'); Б – синусовий ритм без ознак передчасного збудження шлуночків після припинення пароксизму; В – відновлення ознак передчасного збудження шлуночків на наступний день після припинення пароксизму

Наявність АВ-дисоціації дозволяє заперечити АВВРТ і АВРТ; вона найбільш характерна для ектопічних тахікардій з АВ-вузла або фасцикулярних ШТ. Водночас електрична альтернація шлуночкових комплексів є досить специфічною, але малочутливою ознакою АВВРТ. Значне подовження інтервалу PR передсердної екstrasistolі, яка запускає пароксизм тахікардії, характерне для АВВРТ. Врешті-решт, у разі регулярної тахікардії з ЧСС близько 150 за хвилину, особливо в літніх осіб із хворобами серця, насамперед потрібно розглянути можливість ТП із проведенням 2:1.

У разі якщо інтервал RP' довший, ніж $P'R$, диференціальну діагностику проводять між такими порушеннями ритму:

- атипова (fast-slow) форма АВВРТ із швидким антероградним і повільним ретроградним проведенням імпульсів (приблизно 5% усіх випадків пароксизмальної АВВРТ);
- безперервна (перманентна) АВ-реципрокна тахікардія з повільними додатковими шляхами, що ретроградно функціонують, яка може спричинити тахікардіоміопатію;
- нижньопередсердна тахікардія; інколи кінцевий діагноз можна встановити лише при проведенні електрофізіологічного дослідження.

На відміну від тахікардій із вузькими комплексами QRS, при яких деполяризація шлуночків відбувається через систему Гіса – Пуркінє (та які майже завжди є суправентрикулярними), тахікардії з широкими комплексами QRS можуть бути за своїм походженням і суправентрикулярними, і шлуночковими.

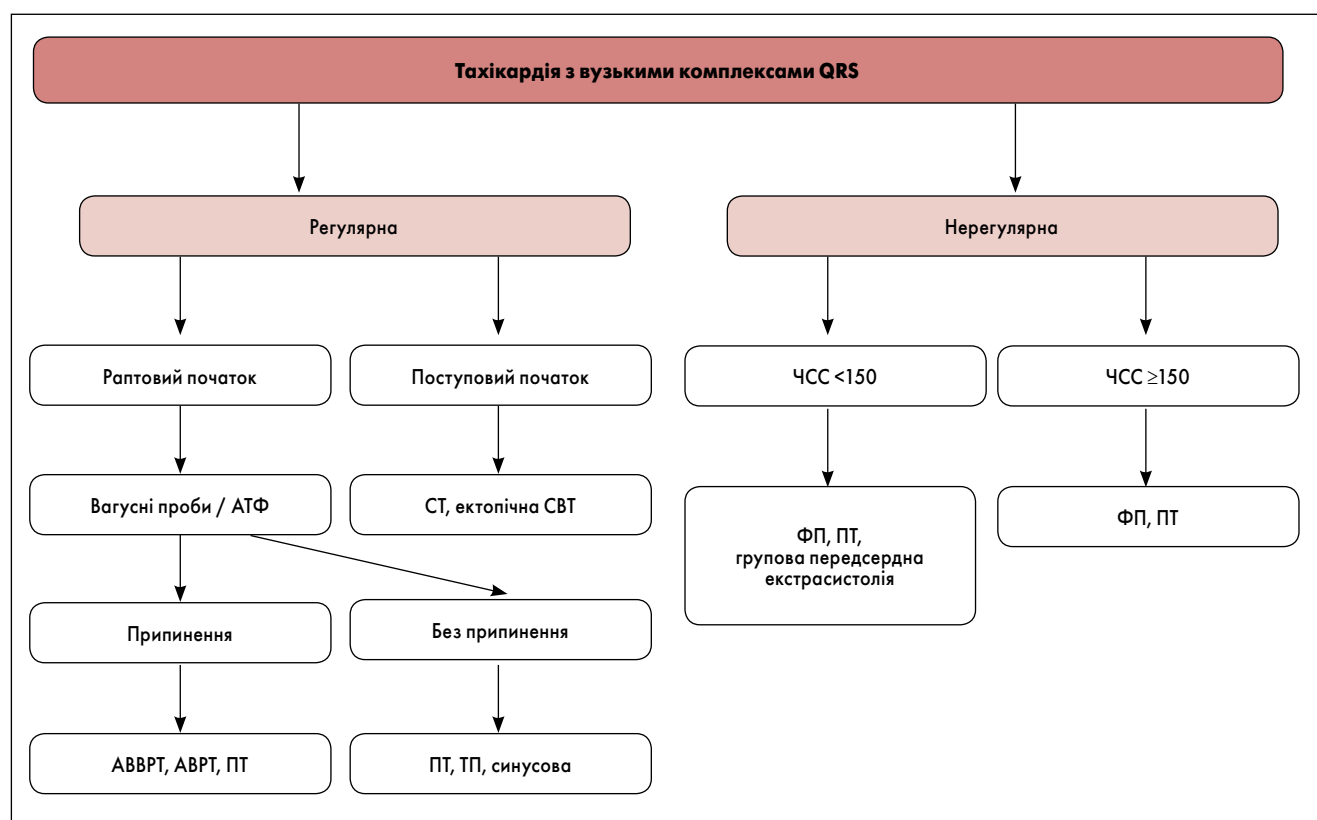


Рис. 9. Алгоритм диференціальної діагностики СВТ із вузькими комплексами QRS

Примітка: Адаптовано за Link M.S., 2012.

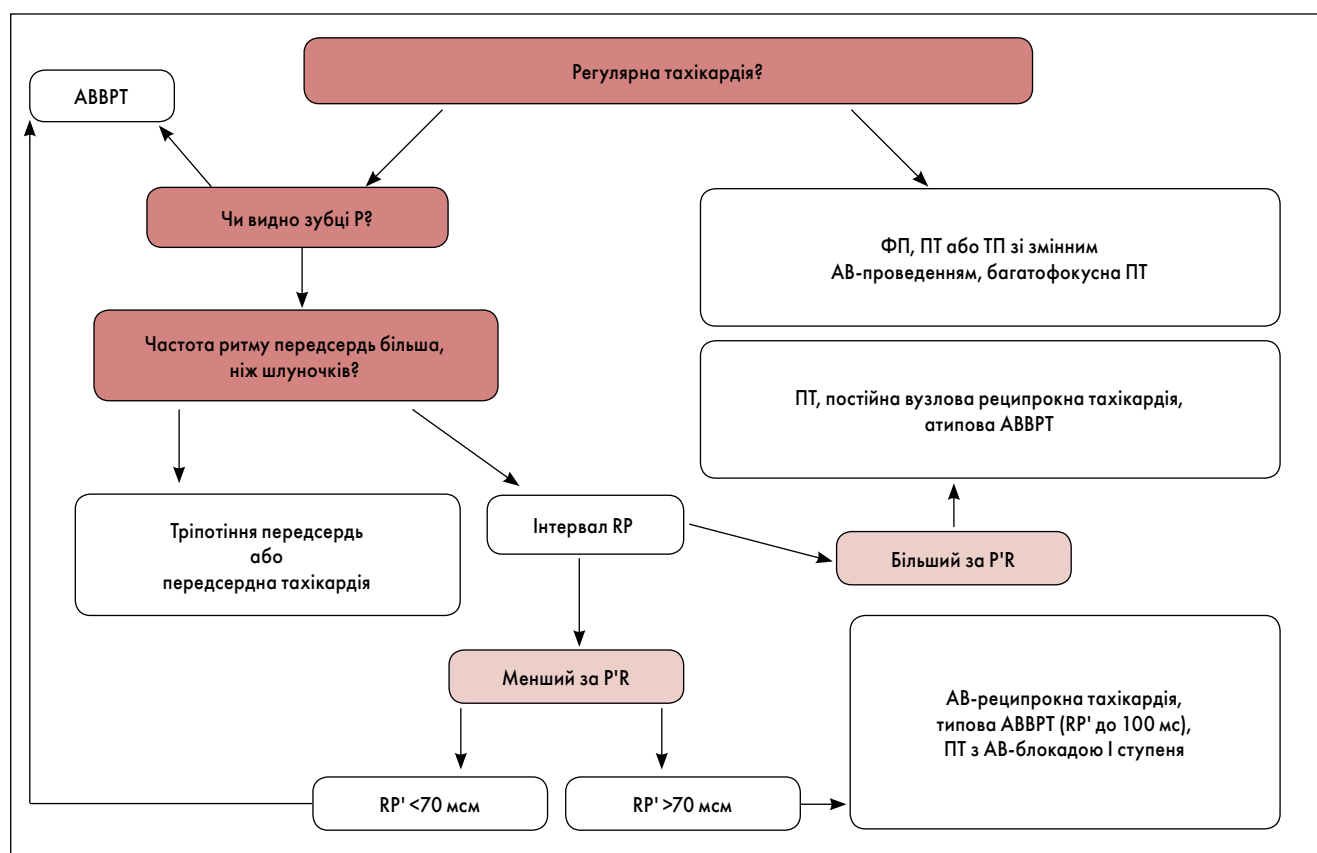


Рис. 10. Алгоритм диференціальної діагностики СВТ із вузькими комплексами QRS

Примітка: Адаптовано за Link M.S., 2012.

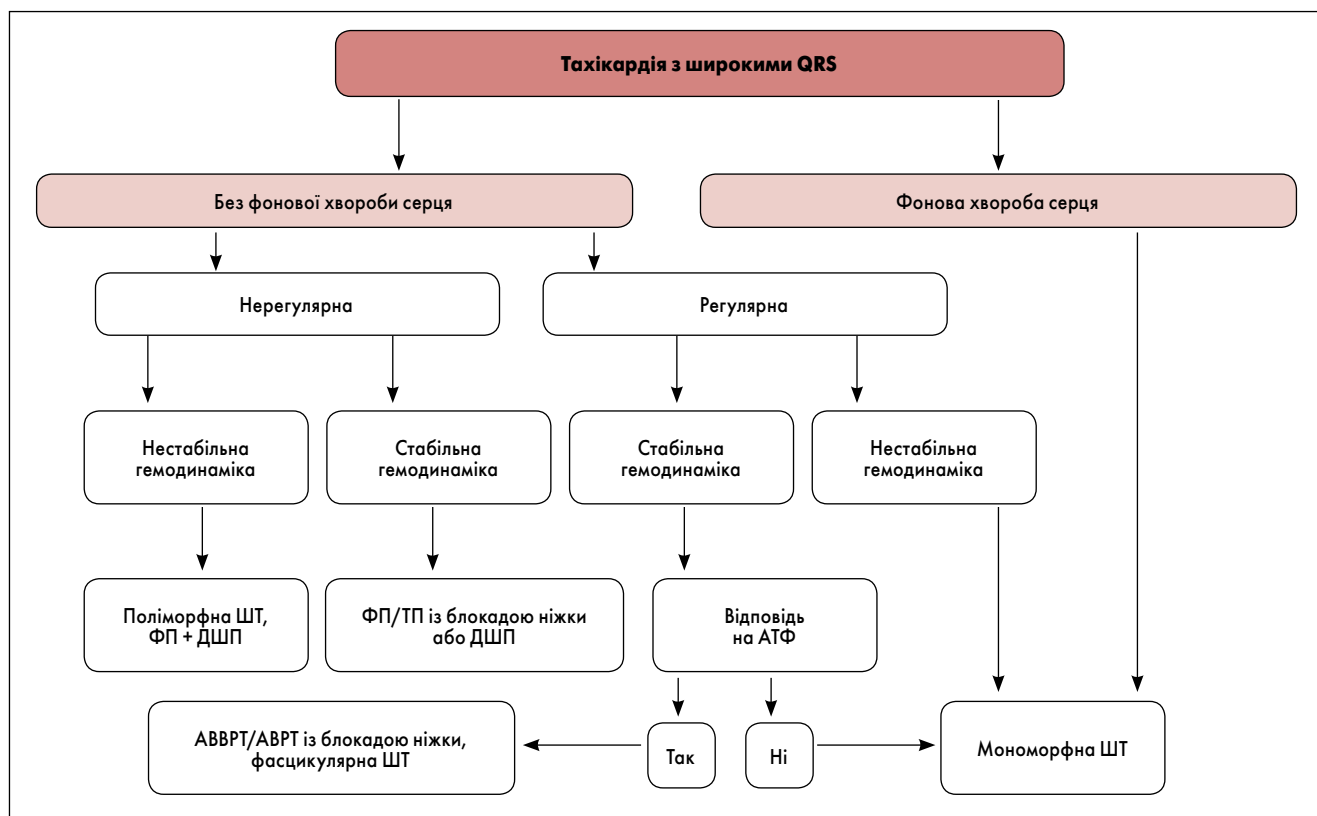


Рис. 12. Алгоритм диференціальної діагностики тахікардій із широкими комплексами QRS

Примітка: Адаптовано за Link M.S., 2012.

При здійсненні диференціальної діагностики розглядають можливість таких варіантів:

- СВТ із фоновою або залежною від ЧСС блокадою ніжки пучка Гіса;
- СВТ з антероградним проведенням через ДШП (ПТ або ТП із регулярним АВ-проведенням);
- антидромна тахікардія;
- шлуночкова тахікардія (рис. 12).

Насамперед тахікардії з широкими комплексами QRS можуть бути регулярними або нерегулярними. У першому випадку потрібно диференціювати мономорфні ШТ та регулярні СВТ, у другому – поліморфні або автоматичні ШТ та нерегулярні СВТ, серед яких найчастіше трапляються ФП і неправильна форма ТП.

При проведенні диференціальної діагностики тахікардій із широкими комплексами QRS потрібно враховувати те, що подібність форми шлуночкових комплексів під час тахікардії та синусового ритму характерна для СВТ. Крім того, лише у разі СВТ пароксизм може припинитися на тлі вагусних проб або введення АТФ. Врешті-решт, суправентрикулярні тахікардії, на відміну від шлуночкових, частіше виникають у пацієнтів без структурної хвороби серця і не супроводжуються тяжкими порушеннями гемодинаміки. Ще один важливий крок диференціальної діагностики полягає в оцінці стану АВ-проведення та співвідношення між електричною активністю передсердь і шлуночків. Якщо виявляється АВ-дисоціація та/або комплексів QRS більше, ніж зубців Р, діагностують ШТ. При цьому у випадках, коли передсердних хвиль більше, ніж шлуночкових комплексів, можливі варіанти передсердної тахікардії або ТП. Якщо співвідношення частоти збуджень передсердь і шлуночків становить 1:1, застосовують спеціальні алгоритми диференціальної діагностики залежно від особливостей морфології комплексу QRS.

Стратегія ведення хворих

Для припинення пароксизмів АВВРТ застосовують вагусні проби (масаж каротидного синуса), внутрішньовенне введення АТФ або верапамілу, які блокують антероградне проведення імпульсів через АВ-вузол. Для припинення нечастих, але тривалих пароксизмів АВВРТ прийнятною є стратегія «таблетка в кишені», коли перорально або сублінгвально застосовують верапаміл. Водночас коли не заперечена наявність ДШП та ортодромної тахікардії

(дискретний зубець Р' після комплексу QRS), верапаміл і АТФ недоцільно призначати для припинення пароксизму. У цих випадках при певних обставинах може з'явитися антероградне проведення імпульсів через ДШП, і тому безпечніше застосувати новокаїнамід або аміодарон. Варто зважати також на те, що інколи АТФ посилює бронхоспазм і може сприяти виникненню ФП із високою ЧСС на тлі ДШП. В усіх випадках, коли під час СВТ імпульси антероградно проводяться через ДШП, категорично протипоказані верапаміл та дигоксин, які блокують проведення через АВ-вузол. При ФП із виразною тахісистолею у пацієнтів із синдромом преекзитації, а також при всіх інших видах пароксизмальних тахікардій, які супроводжуються порушеннями гемодинаміки, здійснюють електричну кардіоверсію (Жарінов О.Й. та співавт., 2013).

Для невідкладного припинення пароксизмів ПТ спочатку можна спробувати застосувати вагусні проби, АТФ або інші засоби блокування АВ-вузла (β-адреноблокатори або верапаміл). Для лікування постійно-зворотної ПТ із високою ЧСС доцільніше оцінити ефект препаратів 1-го класу, таких як пропafenон. При цьому в пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ препаратом вибору є аміодарон.

Крім оцінки симптомів, при опитуванні пацієнтів із СВТ потрібно з'ясувати можливі пускові чинники епізодів аритмії, оцінити потребу в госпіталізації, передбачити особливості ведення хворих з огляду на професійні потреби, наприклад, у разі занять професійним спортом, водіння транспорту тощо. У більшості випадків СВТ безпосередньо не впливають на виживання хворих, але можуть суттєво погіршувати якість життя. Найбільш небезпечними є тахіаритмії в пацієнтів із синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта, що зумовлено коротким антероградним рефрактерним періодом ДШП. При виникненні ФП ЧСС у цих пацієнтів може сягати 300 і більше за хвилину, що часто призводить до трансформації аритмії у фібриляцію шлуночків. Пароксизми ТП із проведенням 1:1 нерідко асоціюються з гострою серцевою недостатністю або синкопальними станами. Водночас у пацієнтів із безперервними (перманентними) тахікардіями, які можуть тривало залишатися безсимптомними у спокої, поступово знижується переносимість фізичних навантажень, з'являються задишка, втома, формується систолічна дисфункція ЛШ

(тахікардіоміопатія). При всіх наведених станах стратегія лікування обов'язково передбачає оцінку можливості катетерного втручання – єдиного засобу радикальної корекції аритмії. Ведення осіб із непароксизмальною АВ-вузловою тахікардією насамперед спрямоване на усунення всіх можливих причинних факторів, таких як електролітні розлади, ішемія, глікозидна інтоксикація.

У пацієнтів із СТ лікування головним чином базується на усуненні причини та пускових факторів тахікардії. Серед медикаментозних засобів найчастіше розглядають призначення β-адреноблокаторів, інколи – івабрадину. Крім того, у певних ситуаціях ведення хворих може передбачати немедикаментозні заходи, такі як корекція споживання солі, рідини, регулярні фізичні навантаження, психотерапевтичні підходи.

При періодичних нападах серцебиття, коли джерело і механізм аритмії ще не встановлені, лікування переважно починається з емпіричного застосування β-адреноблокаторів. Лише після документування пароксизмів СВТ та отримання інформації щодо наявності структурної хвороби серця можна застосовувати антиаритмічні препарати 1-го або 3-го класів, найчастіше пропafenон або аміодарон. У деяких випадках (наприклад, при АВВРТ) найбільш доцільно призначити недигідропіридинові антагоністи кальцію, такі як верапаміл або дилтіазем.

Електрофізіологічне дослідження показане в усіх випадках, коли планується катетерна абляція СВТ, а також як засіб відтворення аритмії в пацієнтів з нападами серцебиття нез'ясованого генезу. Безперечними показаннями для катетерних втручань як засобу першого вибору є стани, асоційовані з підвищеним рівнем ризику, зокрема, СВТ при синдромах преекзитації, перманентні тахікардії з високою ЧСС, СВТ з ознаками тахікардіоміопатії, а також СВТ у деяких професійних категорій пацієнтів. Окрім того, постійна антиаритмічна терапія не розглядається як стратегія вибору в осіб із нечастими, але симптомними епізодами СВТ, у жінок, які планують завагітніти, а також за наявності попереднього невдалого досвіду застосування кількох антиаритмічних препаратів. При визначенні оптимального ведення осіб із СВТ і виборі антиаритмічних засобів потрібно зважати на вік пацієнтів, наявність структурної хвороби серця, порушення функції нирок і печінки.



Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

www.health-ua.com

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



Продовження. Початок на стор. 13

Табл. 3. Огляд випадків ГКС при ЕГПА

Дослідження	Стать / вік	ФР ІХС	Дані КГ	АНЦА-статус	Еозинофілія (% $\times 10^9$ /л)	Локалізація / глибина ІМ	Зміни на ЕКГ	Лікування
A.D. Wagner et al. [141]	Жін./41	Відсутні	Транзиторна оклюзія дистального відділу ПМША (введення нітрогліцерину)	Негативний	68,2%	ГКС з елевацією сегмента ST передньої стінки ЛШ	Елевація сегмента ST у відведеннях V1-V4 та депресія – у III, aVF	Преднізолон, циклофосфамід
A. Omoto et al. [94]	Жін./73	-	Транзиторна оклюзія ПКА (введення нітрогліцерину й гепарину)	Негативний	73%	ІМ з елевацією сегмента ST нижньої стінки ЛШ	-	-
M. Tanaka et al. [130]	Чол./54	Відсутні	Відсутні анатомічні стенози, коронарспазм 3 судин, індукований ацетилхоліном	Негативний	46%	ГКС без елевації сегмента ST задньо-бічної стінки ЛШ	Депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V4-V6	Преднізолон Дилтіазем, нікорандил (без ефекту)
C. Grani et al. [44]	Чол./58	Відсутні	95% стеноз середнього відділу ПМША атеросклеротичного генезу і 80% стеноз проксимального відділу проміжної артерії	-	6,69 $\times 10^9$ /л	ІМ без елевації сегмента ST нижньої стінки ЛШ	Депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	Імплантація 3 елютинг-стенів, преднізолон, циклофосфамід із наступним призначенням азатіоприну
Z. Dimitriadis et al. [32]	Жін./49	Відсутні	1. Січень 2010 р. – спазм ПКА 2. Вересень 2010 р. – спазм ПМША і ПКА, що пройшов після інтракоронарної інфузії нітрогліцерину	-	23,9% (1,4 $\times 10^9$ /л)	1. ІМ задньої стінки ЛШ 2. Через 8 міс – ІМ з елевацією сегмента ST передньої стінки ЛШ, ускладнений кардіогенним шоком	-	1. Дилтіазем 2. Внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, іноторопні агенти, преднізолон, циклофосфамід, автоматичний кардіовертер-дефібрилятор
M. Estivals et al. [37]	Чол./52	Відсутні	Окклюзія ПКА (коронарспазм, що пройшов після введення нітрів) і середнього відділу ПМША	Негативний	68,6%	ГКС з елевацією сегмента ST передньої стінки, ускладнений кардіогенним шоком і зупинкою серця з успішною реанімацією	Елевація сегмента ST у відведеннях V1-V4	Стентування ПМША та огинаючої артерії, реанімаційні заходи, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, преднізолон, азатіоприн
G. D'Amico et al. [26]	Жін./57	Відсутні	1. Субоклюзія першої діагональної гілки (можливо, внаслідок атеросклерозу), яка не пройшла після інтракоронарного введення нітрів 2. Декілька стенозів ПКА внаслідок спазму, який пройшов після введення нітрів і верапамілу	-	-	1. ІМ з елевацією сегмента ST передньо-бічної стінки ЛШ 2. Наприкінці КГ – повторний за грудинний біль з елевацією сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	1. Елевація сегмента ST у відведеннях I, aVL, V1-V6 2. Елевація сегмента ST у відведеннях III, aVF	Морфін, прасугрель, гепарин, аспірин, нітрати Імплантація металевого стенту в першу діагональну гілку
W. Sulaiman et al. [121]	Чол./50	Гіперхолестеринемія	Відсутні зміни епікардіальних КА	Негативний	33-78,8%	ІМ нижньої стінки ЛШ	-	-
Y. Suzuki et al. [123]	Жін./42	Відсутні	Спазм ПКА (без провокаційних тестів)	Негативний	13,5%	ГКС з елевацією сегмента ST нижньої стінки ЛШ	Елевація сегмента ST у відведеннях II, III, aVF і депресія – у V2-V5	Преднізолон
T. Asdonk et al. [7]	Жін./53	Відсутні	Відсутні зміни	Негативний	71,3%	ГКС без елевації сегмента ST передньої стінки ЛШ	Негативний зубець T у відведеннях aVL, V1-V4	Преднізолон
C. Grani et al. [44]	Чол./58	Відсутні	Стеноз середнього відділу ПМША (95%) і проксимального відділу проміжної артерії (80%)	Негативний	6,69 $\times 10^9$ /л	ІМ без елевації сегмента ST нижньої стінки ЛШ	Депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	-
G. Dendramis et al. [29]	Чол./58	АГ	Ектазії КА, хронічна оклюзія середнього відділу ПМША, стеноз (90%) проксимального відділу задньої міжшлуночкової артерії	Позитивний	15%	Нестабільна стенокардія	АВ-блокада 1-го ступеня, блокада передньої гілки ЛШ, Q у відведеннях III, aVF	-
D.M. Gerede et al. [42]	Жін./35	Відсутні	Окклюзія (тромбоз) дистального відділу ПМША	Негативний	47,1%	ГКС передньої стінки ЛШ	Зміни сегмента ST у відведеннях V1-V4	ПТКА, тирофібан, метилпреднізолон
I. Buhaescu et al. [15]	Жін./39	Відсутні	1. Відсутні значущі зміни КА 2. Через 3 тижні – спазм ПКА (введення нітрогліцерину)	Негативний	75%	ІМ нижньої стінки ЛШ	Елевація сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	1. β -адреноблокатори, аспірин 2. Преднізолон, метотрексат із наступним призначенням циклофосфаміду
S. Trivedi et al. [134]	Чол./56	Дисліпідемія	Незначні зміни КА, коронарспазм	Позитивний	4,0 $\times 10^9$ /л	ІМ задньої стінки ЛШ, ускладнений фібриляцією шлуночків	-	Преднізолон, азатіоприн, антагоністи кальцію, нітрати, реанімаційні заходи, кардіоверсія, тромболізис, імплантація кардіовертера-дефібрилятора
N. Benallegue et al. [9]	Чол./30	-	Спазм ПМША і ПКА, який пройшов після інтракоронарного введення нітрогліцерину	Негативний	1,29 $\times 10^9$ /л	ІМ передньо-перегородково-бічної стінки ЛШ, ускладнений фібриляцією шлуночків і зупинкою серця з успішною реанімацією	Елевація сегмента ST у відведеннях I, aVL, V1-V2, V5-V6, реципрокні зміни – дискорднантина депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF	1. ГК, циклофосфамід із наступним призначенням азатіоприну 2. Реанімаційні заходи, імплантація кардіовертера-дефібрилятора
A.Y. Bitar et al. [11]	Жін./68	-	Множинний спазм КА (спазм ПМША, рефрактерний до інтракоронарного введення верапамілу та нітрогліцерину, спазм ПКА пройшов після введення зазначених препаратів)	Негативний	22%	ГКС з елевацією сегмента ST	Елевація сегмента ST на 3-4 мм у відведеннях V1-V2, на 1-2 мм – у III, aVF із реципрокною депресією у відведеннях I, aVL, V5-V6	Імплантація двох елютинг-стенів у ПМША та першу діагональну гілку, внутрішньоаортальна контрпульсація, вазопресори, внутрішньовенний дилтіазем і перорально – ізосорбід динітрат, ГК
J. Schiefermueller et al. [109]	Жін./45	-	1. Стеноз середнього відділу ПМША, оклюзія середнього відділу задньої міжшлуночкової артерії 2. Через 5 днів відсутні значущі зміни КА (незначна нерівномірність просвіту ПМША)	Негативний	9 $\times 10^9$ /л	ГКС	-	Внутрішньовенно метилпреднізолон, із наступним призначенням преднізолону внутрішньо
M. Apirami et al. [6]	Жін./50	-	Незмінені КА	Негативний	17%	ГКС з елевацією сегмента ST передньо-перегородкової стінки ЛШ, ускладнений кардіогенним шоком	Елевація сегмента ST у відведеннях V1-V3	Пульс-терапія метилпреднізолоном, преднізолон, циклофосфамід, азатіоприн

Ектазії та аневризми КА

Багато чинників можуть впливати на розвиток ектазій КА, зокрема, надмірна експресія матриксних металопротеїназ, асоційована з ремоделюванням артерій. При СВ виявлено підвищення рівня матриксних металопротеїназ (ММР-2, ММР-9) та зниження їхніх тканинних інгібіторів (TIMP-1 і TIMP-2) [29]. У таких пацієнтів ектазії КА можуть спричиняти розвиток різної симптоматики, часто їх виявляють несподівано або після появи атипового болю у грудній клітці, стенокардії чи ГКС [28]. Описаний випадок нестабільної стенокардії у 58-річного чоловіка, госпіталізованого з гострим болем у грудній клітці. За результатами КГ, у нього виявлені ектазії КА, хронічна оклюзія середнього відділу ПМША та стеноз (90%) проксимального відділу ПМША, проведено імплантацію металевого стенту. Встановлення діагнозу ЕГПА, дані про асоціацію ЕГПА з істотним ураженням КА (висока претестова ймовірність ІХС) і стійкий біль у грудній клітці були показаннями до проведення невідкладної КГ у хворого [29].

При ЕГПА виникнення аневризм КА є дуже рідкісним. Проте все ж описані випадки вазоспастичної стенокардії та аневризми ПКА [35], ІМ та гігантських аневризм ПКА і ЛКА за даними КГ [60]. Відомо про розвиток гігантської аневризми огинаючої лівої КА (діаметром 4 см із пристінковими тромбами) і аневризми ПКА, виявлені за допомогою КТ. Окрім того, у пацієнта на ЕКГ спостерігалися ознаки перенесеного ІМ, за даними ЕхоКГ — зниження скоротливості ЛШ (ФВ ЛШ 30%) [54]. Ще один клінічний випадок залучення до патологічного процесу КА при ЕГПА: при проведенні коронарної КТ-ангіографії у 69-річного чоловіка за відсутності симптомів зі сторони ССС виявлено ознаки васкуліту КА, потовщення судинної стінки, периваскулярну інфільтрацію. Наявні виразний стеноз проксимального відділу ПКА внаслідок сакулярної аневризми (6х10 мм) та стеноз проксимального відділу ПМША. Також діагностовано фузиформну аневризму низхідної грудної та черевної аорти. Хоча ураження великих КА не є частою знахідкою при ЕГПА, результати цього дослідження показали, що при ЕГПА ці артерії можуть залучатися у патологічний процес із розвитком васкуліту та аневризми [34].

Клініцистами описаний розвиток болю у грудній клітці з дифузно елевацією сегмента ST на ЕКГ у 18-річного пацієнта. При проведенні КГ виявлений коронарит із розвитком стенозів та аневризм КА (рис. 5). За даними ЕхоКГ — помірний перикардальний випіт. Через рік терапії преднізолоном та циклофосфамідом відмічали повний регрес васкуліту та змін КА [106].

У літературі є повідомлення про випадки раптової серцевої смерті у пацієнтів з ЕГПА [111, 137]. Описаний випадок раптової кардіальної смерті 49-річної пацієнтки з ЕГПА в активній васкулітній стадії за відсутності клінічних симптомів ураження серця та мультиорганим пошкодженням за даними автопсії з переважним залученням у патологічний процес серця. Гістологічне дослідження тканин шлуночків та міжшлуночкової перегородки виявило дифузну інфільтрацію еозинофілами, гранульоматозний некротизуючий васкуліт з ушкодженням малих та епікардіальних КА (фібриноїдний некроз, трасмуральна еозинофільна інфільтрація, запалення, тромбоз та периваскулярна еозинофільна інфільтрація). У міокарді відмічали ділянки некрозу [137].

Слід відзначити, що у разі розвитку ГКС у пацієнтів із ЕГПА необхідно проводити ретельний диференційний діагноз, оскільки в літературі є дані щодо маніфестації еозинофільного міокардиту, який ускладнився кардіогенним шоком, замаскованим ІМ передньобічної стінки ЛШ [112], еозинофільного міоперикардиту (за даними біопсії) [135], міокардиту (був встановлений первинний діагноз ГКС) [133].

Діагностика базується на клінічних та гістологічних даних [51]. Діагноз ЕГПА встановлюють на основі критеріїв Американського коледжу ревматології (ACR) [84]. Дані лабораторного дослідження крові неспецифічні, тому їх діагностичне значення

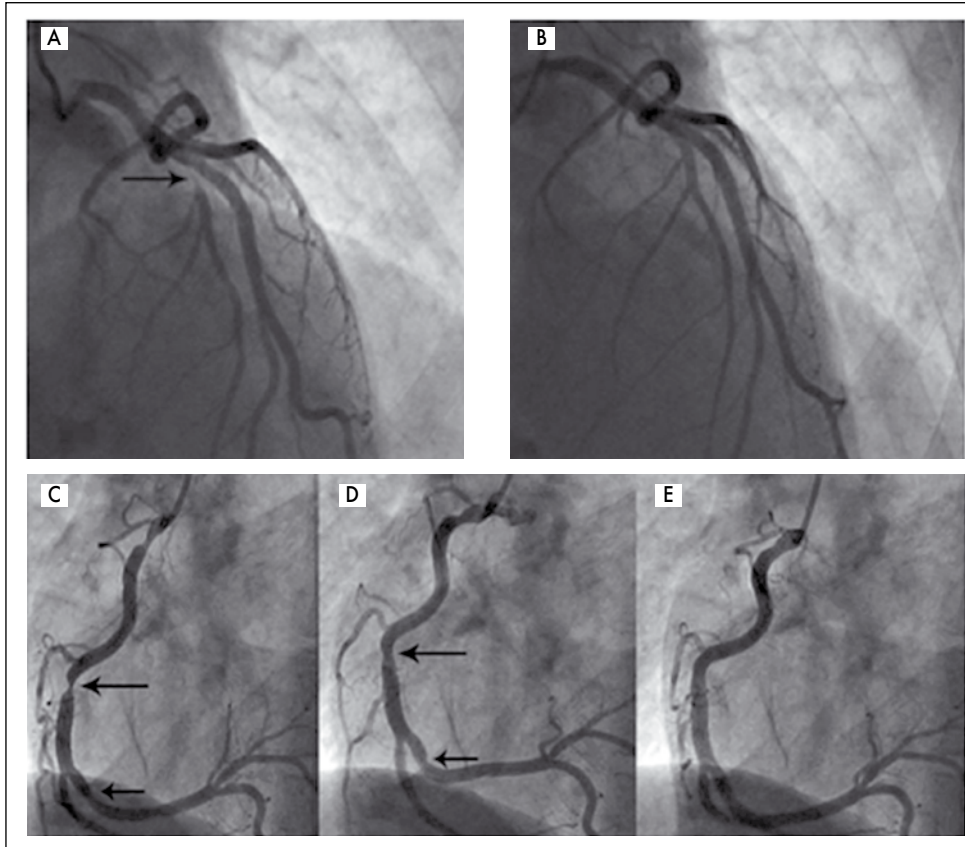


Рис. 4. Невідкладна КГ 30-річного пацієнта (проведена після зупинки серця): А – виразний спазм ПМША (стеноз 70-90%, 10-20 мм завдовжки); С – спазм ПКА (50%, 10-20 мм завдовжки, показано стрілками); В, D, E – спазм поступово пройшов після інтракоронарного введення нітрогліцерину [9]

обмежене [8]. У загальному аналізі крові виявляють лейкоцитоз [66], еозинофілію — понад 10%, чи $>1,5 \times 10^9$ [13, 51, 66, 96], анемію, підвищення швидкості осідання еритроцитів [8, 51]. Також відзначають збільшення СРБ, особливо в активній фазі васкуліту [8], у 75% випадків — зростання IgE у сироватці крові [8, 98]. При ураженні міокарда виявляють збільшення концентрації серцевих тропонінів, МВ-КФК, КФК [66, 82]. Додатковими діагностичними маркерами можуть бути вищі рівні розчинних форм рецепторів інтерлейкіну-2, еозинофільного катіонного протеїну та розчинного тромбомодуліну, але вони не є широко доступними [110]. Окрім того, у літературі є дані щодо визначення рівня циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок як маркера пошкодження ендотелію, у пацієнтки з ЕГПА та кардіоміопатією мало місце підвищення цього показника [76].

АНЦА виявляли у 30-77,8% осіб з ЕГПА [13, 22, 48, 70, 108, 116, 119], у 75-81% з яких спостерігалися антитіла з перинуклеарною імунофлуоресценцією (рАНЦА), у більшості випадків — зі специфічністю до мієлопероксидази (у 92-100% пацієнтів) [13, 51, 98], які частіше визначали у хворих із гломерулонефритом, мононевритом чи пурпурою [116]. Однак, як зазначено вище, ураження серця частіше виявляють у АНЦА-негативних хворих [108].

Діагностику ураження ССС проводять за допомогою ЕКГ, ЕхоКГ [51, 105, 118, 135], МРТ/МРТ-ангіографії, КТ/КТ-ангіографії, позитронно-емісійної томографії, КГ [16, 37, 83, 118, 135], скінтиграфії міокарда [140] та біопсії міокарда [118]. Раннє залучення ССС до патологічного процесу може бути субклінічним, і у більшості пацієнтів відсутні будь-які симптоми

або зміни на ЕКГ. Тому ЕхоКГ та/або МРТ серця рекомендовані як частина обстеження хворих із підозрою на патологію серця [135]. Проведення ЕКГ, ЕхоКГ рекомендоване пацієнтам навіть за відсутності симптомів ураження ССС [139]. Так, за даними дослідження зміни на ЕхоКГ виявляли у 73% хворих із пошкодженням серця, ЕКГ — у 58% [140]. На ЕКГ діагностують ішемію міокарда, неспецифічні зміни сегмента ST, зміни зубця Т, порушення провідності (зокрема, блокади ніжок пучка Гіса, атріовентрикулярну блокаду III ступеня) і ритму серця, типові ЕКГ-ознаки перикардиту чи ГКС [29, 51, 105]. За допомогою доплерівської ЕхоКГ оцінюють розміри камер серця, порушення скоротливої здатності, ознаки діастолічної дисфункції ЛШ, виявляють тромби у порожнинах серця, перикардиту тощо [51, 82, 109]. Найчастіше ЕхоКГ-знахідки включають зниження ФВ ЛШ, регіонарну чи дифузну гіпокінезію та перикардальний випіт [30, 90].

МРТ серця є інформативним методом візуалізації не тільки для раннього виявлення ураження ССС, але й оцінки перебігу захворювання, прогнозу та ефективності лікування [83, 85, 118, 126]. Контрастна МРТ має суттєву діагностичну значущість при визначенні порушення функції серця, його структурних та морфологічних змін [118]. Відзначено цінність перфузійної МРТ для діагностики ураження малих судин міокарда. За допомогою МРТ серця з контрастуванням виявлений некроз міокарда у 3 із 8 пацієнтів із ЕГПА [85]. Окрім того, описаний транзиторний коронарний спазм у хворих на ЕГПА, хоча за даними МРТ структурних змін КА не було [85, 141].

У дослідженні, проведеному M.R. Hazebroek et al., оцінювали стан КА за допомогою

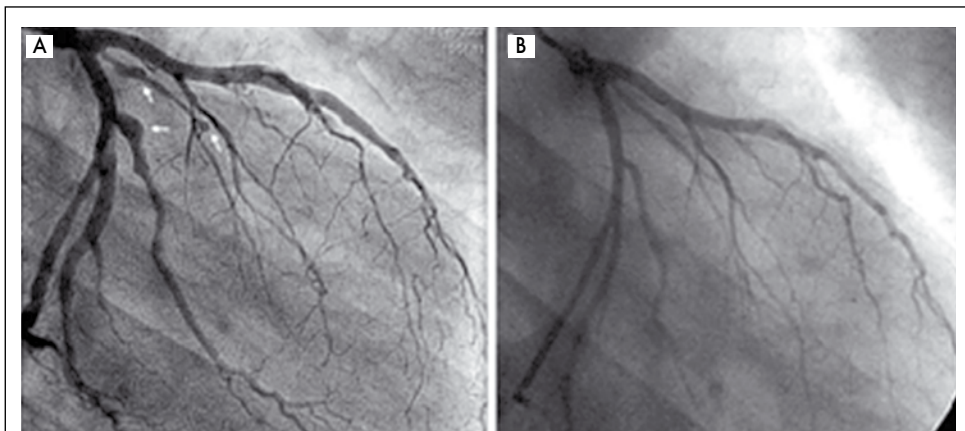


Рис. 5. КГ 18-річного пацієнта до (А) та після (В) року імуносупресивної терапії преднізолоном та циклофосфамідом: до лікування у проміжній артерії виявлено дві аневризми та одну велику аневризму проксимального відділу гілки тупого краю (А, позначено стрілками) і дифузну нерівномірність стінки КА; після терапії ураження повністю зникли (В) [106]

КТ-ангіографії та/або КГ у пацієнтів, у яких відзначали типовий біль у грудній клітці, дифузну чи регіонарну порушення скоротливої здатності ЛШ за даними ЕхоКГ або МРТ та/чи трансмуральний чи субендокардіальний інфаркт-асоційований фіброз міокарда (табл. 4) [56].

При проведенні КГ рідко виявляють зміни епікардіальних КА [68], однак є повідомлення про ангіографічно підтверджене їх пошкодження [58]. Слід відзначити, що відсутність змін за даними КГ не виключає ураження КА внаслідок ЕГПА, оскільки часто страждають дистальні (міокардіальні) відділи [138]. Пошкодження епікардіальних КА внаслідок васкуліту відзначають у вигляді коронарних спазмів [37, 99], стенозу і аневризми [106], тромбозу [42], дисекції КА [63]. Окрім того, за даними КГ відмічають васкуліт КА з нерівномірним просвітом судин, різкими обривами та аневризмами [35, 58, 85]. За результатами роботи T. Neumann et al., при проведенні КГ у пацієнтів із болем у грудній клітці та задишкою зміни КА були відсутні у 62% хворих, нерівномірність просвіту КА — у 23%, стеноз КА понад 70% — у 15% [90]. За даними дослідження R. Dennert et al., ІХС відповідно до КГ виявлено у 16% пацієнтів з ЕГПА проти 3% у контрольній групі [30].

Гістологічні дані

За даними біопсії уражених тканин (завичай шкіри, нервів чи м'язів) виявляють некротизуючий васкуліт, екстраваскулярні некротичні гранульомати, еозинофілну інфільтрацію [51, 139], хоча поєднання цих явищ рідкі [51, 115]. Найпоширенішими гістопатологічними знахідками при біопсії є еозинофілні інфільтрати тканин [139].

Принципи лікування

Використання ГК є наріжним каменем терапії пацієнтів з ЕГПА. Так, згідно з рекомендаціями щодо оцінки й лікування ЕГПА (2015), застосування ГК є доцільним для досягнення ремісії захворювання [48]. За наявності симптомів, що загрожують життю пацієнта, слід призначати пульс-терапію метилпреднізолоном. Як індукційне лікування рекомендоване застосування преднізолону по 1 мг/кг/добу упродовж 2-3 тижнів із поступовим зниженням до мінімальної ефективної дози або, за можливості, до відміни [48]. Пацієнтам із проявами, що загрожують життю, та/або ураженням життєво важливих органів (наприклад, серце, ШКТ, центральна нервова система, тяжка периферична невропатія, тяжке захворювання очей, альвеолярний крововилив та/або гломерулонефрит) для індукції ремісії доцільне призначення комбінації ГК та іншого імуносупресивного препарату, наприклад циклофосфаміду (рівень доказовості В). Монотерапія ГК показана за відсутності симптомів, що загрожують життю хворого, та/або ураження життєво важливих органів (рівень доказовості С) [48].

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги, Європейської ниркової асоціації та Європейської асоціації діалізу і трансплантації (EULAR/ERA-EDTA, 2016), для індукції ремісії при АНЦА-СВ, зокрема ЕГПА, слід призначати комбінацію ГК (метилпреднізолон) та імуносупресивних засобів (циклофосфамід, мікофеналату мофетил, метотрексат) чи ритуксимабу [144]. Призначення ритуксимабу (хімерні моноклональні антитіла, що мають специфічність до CD20-антигену, який виявляють на поверхні В-лімфоцитів) може розглядатися у деяких АНЦА-позитивних пацієнтів з ураженням нирок або рефрактерним захворюванням (рівень доказовості С) [48]. Застосування ГК та інших імуносупресивних препаратів (особливо циклофосфаміду) призводить до значного покращення прогнозу та виживаності осіб з ЕГПА [19, 97, 115]. Так, при використанні ГК як першої лінії терапії у пацієнтів за відсутності чинників несприятливого прогнозу індукцію ремісії спостерігали в 93% випадків [103].

Наявність патології ССС є несприятливим прогностичним чинником, що потребує агресивного лікування [135, 143]. ГК чинять

Закінчення на наступній стор.

Продовження. Початок на стор. 13

протизапальну та імуносупресивну дію і використовуються у хворих на СВ з ураженням ССС. Застосування інших імуносупресантів, таких як циклофосфамід, азатіоприн, мікофенолату мофетил або циклоспорин, дозволяє знизити дозу ГК, тим самим зводячи до мінімуму побічні ефекти останніх [59]. Рання імуносупресивна терапія може мати протективний серцево-судинний ефект при ЕГПА [44] та приводити до регресу патології серця [7, 44, 118]. Так, відмічали позитивний вплив преднізолону та/або циклофосфаміду чи азатіоприну [32, 123, 130, 134] і нормалізацію рівня еозинофілів у крові [44, 130]. Рекомендоване призначення циклофосфаміду і високих доз ГК у випадках активного васкуліту з ураженням ССС [68, 141], антиангінальних препаратів [36] чи медикаментів для лікування СН (наприклад, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та β-адреноблокаторів) [68]. Така терапія знижує частоту серцево-судинних ускладнень [36]. За даними декількох досліджень, застосування преднізолону і циклофосфаміду упродовж року сприяло повному регресу змін КА та/або відсутності коронароспазму [36, 106, 109]. Окрім того, лікування ГК може спричинити підвищення скоротливої функції ЛШ і резольції перикардіального випоту [42, 77, 118]. Т. Kubota et al. описали випадок ІМ, що ускладнився кардіогенним шоком у пацієнта із ЕГПА, який отримував пульс-терапію преднізолоном. При проведенні КГ виявлено оклюзію трьох КА. Стан хворого покращився після використання комбінації преднізолону та циклофосфаміду, а повторна КГ показала реканалізацію інфаркт-залежних артерій [75].

Вазодилатори є основою лікування при спазмі КА, але у пацієнтів із коронароспазмом при ЕГПА ці препарати не відіграють значної ролі. Такі хворі можуть краще реагувати на імуносупресивну терапію [145]. В осіб із коронароспазмом та еозинофілією часто виявляють резистентність до вазодилаторів, однак, за даними випробовувань, імуносупресивне лікування покращує симптоми при вазоспастичній стенокардії [99, 123, 143]. Це підтверджують дані інших досліджень, за якими відмічали резистентність стенокардії до вазодилаторів (антагоністів кальцію, нітратів), але позитивний ефект ГК (імуносупресивних засобів) [40, 111, 130]. Інші ж прояви ураження серця вимагали агресивнішого імуносупресивного лікування [92], оскільки затримка його призначення могла призвести до раптової смерті [143]. Тому рання діагностика ураження ССС важлива при ЕГПА [130]. Наприклад, коронароспазм був першим проявом у пацієнтки з розвитком ГКС, що ускладнився кардіогенним шоком на тлі незмінених епікардіальних КА. При застосуванні вазодилаторів у хворі спостерігали рецидивні епізоди коронарних подій, які не відмічали після початку імуносупресивної терапії [6]. Є дані щодо позитивного ефекту комбінованого лікування ГК, циклофосфамідом та вазодилаторами при вазоспастичній стенокардії, який полягав у зменшенні її симптомів та сприяв нормалізації функції ендотелію КА [99]. У літературі є повідомлення, що стенокардія може повторно з'являтися при зниженні дози ГК, у такому разі рекомендоване призначення інших імуносупресивних препаратів, таких як циклофосфамід, що, можливо, пригнічуватимуть вазоконстрикцію [130]. S. Tagaki et al. припустили, що коронароспазм може бути викликаний гіперреактивністю артерій, спровокованою локальним запаленням стінки КА, яку можливо зменшити протизапальним ефектом ГК [128]. Однак є дані щодо ефективності нітратів і антагоністів кальцію (верапаміл) [26], інтракоронарного введення нітратів [37]. Т. Noguchi et al. при рефрактерному спазмі КА відмічали позитивний ефект інтракоронарного введення нікорандилу [91]. Проте рецидиви мають місце у 25% хворих на ЕГПА, тому подальше спостереження для оцінки довгострокових наслідків імуносупресивної терапії є необхідним [99].

У літературі є відомості про імплантацію металевих стентів [14, 26, 29], елутинг-стентів [11, 44, 99], кардіовертера-дефібрилятора [32] та проведення АКШ [135] пацієнтам з ЕГПА і ураженням КА. Описаний випадок

Табл. 4. Результати КТ-ангіографії та КГ у пацієнтів з ЕГПА та гранулематозом Вегенера, проведені за клінічними показаннями [56]			
	ЕГПА	Гранулематоз Вегенера	p
КТ-ангіографія (кількість,%)	18 (36%)	23 (56%)	0,06
Кальцій-скоринг*	74 [0-512]	21 [0-383]	0,59
Стеноз відсутній	8 (47%)	15 (65%)	0,25
Стеноз помірний (20-69%)	5 (29%)	5 (23%)	0,72
Стеноз виразний (≥70%)	4 (24%)	3 (13%)	0,39
КГ (кількість,%)	21 (42%)	11 (27%)	0,11
Стеноз відсутній	13 (62%)	4 (36%)	0,17
Стеноз помірний (20-69%)	3 (14%)	3 (27%)	0,37
Стеноз виразний (≥70%)	6 (29%)	4 (36%)	0,70
Оцінка ІХС (кількість,%)**	35 (70%)	30 (73%)	0,74
Стеноз відсутній	23 (66%)	21 (70%)	0,94
Стеноз помірний (20-69%)	6 (17%)	5 (17%)	0,96
Стеноз виразний (≥70%)	6 (17%)	4 (13%)	0,67

Примітки: * Дані представлені як медіани з міжквартильним діапазоном; ** усі пацієнти, які пройшли скринінг на ІХС (8 хворим проведено і КТ-ангіографію, і КГ).

ГКС у 68-річної жінки, що ускладнився кардіогенним шоком внаслідок рефрактерного множинного спазму КА: 90% середнього відділу ПМША і 70% проксимального відділу першої діагональної гілки, 90 та 70% стеноз проксимального і середнього відділів проміжної гілки відповідно та 70% стеноз гирла ПКА, 40% середнього відділу ПКА і 80% середнього відділу задньої міжшлункової артерії. Після інтракоронарного введення верапамілу та нітрогліцерину суттєво зменшився стеноз ПКА, а ПМША та її гілок — незначно. Тому, враховуючи рефрактерність коронароспазму до вазодилаторів і розвиток кардіогенного шоку, було імплантовано два елутинг-стенти у середній відділ ПМША та першу діагональну гілку ЛКА. Однак пацієнтку турбували напади стенокардії на тлі прийому антагоністів кальцію і нітратів тривалої дії. Після встановлення діагнозу ЕГПА та призначення ГК відзначали відсутність стенокардії, зниження периферичної еозинофілії, підвищення ФВЛШ до 42% (вихідна — 30%) [11].

Прогноз

До застосування ГК смертність при ЕГПА складала приблизно 50% упродовж трьох місяців після встановлення діагнозу [12, 100]. Використання ефективної імуносупресивної терапії та удосконалення діагностики ЕГПА привело до покращення виживаності пацієнтів [19, 30, 50, 100]. Прогноз при ЕГПА сприятливий, 10-річна виживаність становить 81-92% [50, 108, 119]. За даними досліджень, цей показник протягом року був 93-94%, 5 років — 60-97% [12, 50, 89, 119]. За результатами іншого випробування, 5- і 10-річна виживаність була 88,9% (95% довірчий інтервал [ДІ] 84,3-92,2) та 78,6% (95% ДІ 70,3-84,8) відповідно. Також 5- і 10-річна безрецидивна виживаність дорівнювала 64,8% (95% ДІ 58,6-70,4) і 54,4% (95% ДІ 45,8-61,6) відповідно [22]. Існують дані дослідження, згідно з якими 5-річна виживаність складала 97%, а 10-річна — 89%, що співставна зі смертністю у загальній популяції.

Тільки наявність СН асоціювалась із підвищенням смертності [88]. Ураження ССС є одним із важливих предикторів несприятливого прогнозу та причиною смерті у 50% випадків при ЕГПА [12, 50, 119]. У 83% осіб з ЕГПА упродовж року після початку імуносупресивного лікування розвинулися летальні наслідки зумовило ураження ССС [12]. Згідно з результатами роботи A. Bourgarit et al., у пацієнтів, що померли у перший рік після початку імуносупресивного лікування, частіше спостерігали пошкодження ССС і ШКТ [12]. За даними випробування L. Guillevin et al. за участю 98 хворих, 78-місячна виживаність складала 90% за відсутності ураження ССС проти 30% у разі їхньої наявності [50]. Основними причинами смерті у пацієнтів з ЕГПА були

СН, ІМ, аритмогенна раптова смерть, церебральна чи шлунково-кишкова кровотеча [50]. Шлуночкові аритмії та зупинка серця є небезпечними для життя ускладненнями, що потребують профілактичного лікування, поки протизапальна терапія не приведе до ремісії захворювання [50, 111, 137]. У подібних випадках необхідно розглядати доцільність імплантації кардіовертера-дефібрилятора [32].

Висновки

Таким чином, патологія ССС при ЕГПА є достатньо частою, гетерогенною та прогностично несприятливим чинником і провідною причиною смертності пацієнтів з ЕГПА. Рання діагностика ураження ССС та наступна ад'ювантна терапія можуть запобігти прогресуванню патології серця та поліпшити прогноз цих хворих. У випадках, що перебігають із болем у грудній клітці, в осіб із БА та іншими проявами (наприклад, еозинофілія) необхідно виключити діагноз ЕГПА. Ураження КА при ЕГПА часто є небезпечним для життя і потребує агресивного імуносупресивного лікування, тому рання діагностика, оптимальна терапія ГК та іншими імуносупресивними препаратами може запобігти прогресуванню патології серця та покращити прогноз хворих на ЕГПА. В умовах міждисциплінарного підходу ретельна оцінка ССС важлива при ЕГПА, навіть за відсутності симптомів з її боку, для поліпшення прогнозу пацієнтів з ураженням ССС.

Література

- Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии // Клин. медицина. — 2004. — № 2. — С. 28-31.
- Стрижаков Л.А. Коронарит при ревматических заболеваниях: обзор литературы // Фарматека. — 2012. — № 6. — С. 16-19.
- Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Семенкова Е.Н. и др. Клинико-патоморфологические варианты поражения сердца у больных системными васкулитами и возможности методов неинвазивной диагностики // Фарматека. — 2013. — № 9. — С. 65-71.
- Abrial A. Churg-Strauss Syndrome: An Update // Curr Rheumatol Rep. — 2011. — 13. — P. 489-495.
- Ames P.R., Margaglione M., Mackie S., Alves J.D. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview // Clin Appl Thromb Hemost. — 2010. — 16 (6). — P. 628-636.
- Apirami M., Pratheepan J.A., Kumanan T. et al. Cardiogenic Shock: An Unusual Initial Presentation of Churg-Strauss Syndrome // Hindawi Case Reports in Rheumatology, 2018, Article ID2076837, 3 pp.
- Asdonk T., Pabst S., Clauberg R. et al. Acute coronary syndrome as a first manifestation of Churg-Strauss syndrome // Dtsch Med Wochenschr. — 2012. — 137. — P. 671-674.
- Baldini C., Talarico R., Della Rossa A. et al. Clinical manifestation and treatment of Churg-Strauss syndrome // Rheum Dis Clin N Am. — 2010. — Vol. 36. — P. 527-543.
- Benallegue N., Lozach P., Belizna C. et al. Acute coronary vasospasm in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis following NSAID administration: A case report // Medicine (Baltimore). — 2016. — 95 (47): e5259.
- Bhagirath K.M., Paulson K., Ahmadi R. et al. Clinical utility of cardiac magnetic resonance

imaging in Churg-Strauss syndrome: case report and review of the literature // Rheumatol Int. — 2009. — 29 (4). — P. 445-449.

- Bitar A.Y., Thompson C.D., Tanetal C.W. Coronary artery vasospasm and cardiogenic shock as the initial presentation for EGPA // Journal of Cardiology Cases. — 2016. — Vol. 13, № 4. — P. 105-108.
- Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C. et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients // Medicine (Baltimore). — 2005. — 84. — P. 323-330.
- Brucato A., Maestroni S., Masciocco G. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome // G Ital Cardiol (Rome). — 2015. — 16 (9). — P. 493-500.
- Buccheri D., Chirco P.R., Piraino D. et al. Coronary Arteries Involvement in Churg-Strauss Syndrome Simulating an Acute Coronary Syndrome: An Emblematic Case and Literature Review // J Thrombo Cir. — 2016. — 2. — P. 102.
- Buhaescu I., Williams A., Yood R. Rare manifestations of Churg-Strauss syndrome: coronary artery vasospasm, temporal artery vasculitis and reversible monocular blindness—a case report // Clin Rheumatol. — 2009. — 28 (2). — P. 231-233.
- Cereda A.F., Pedrotti P., De Capitani L. et al. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance // Eur J Intern Med. — 2017. — 39. — P. 51-56.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis. Allergic angiitis and periarteritis nodosa // Am J Pathol. — 1951. — 27. — P. 277-301.
- Cocco G., Gasparyan A.Y. Myocardial ischemia in Wegener's granulomatosis: coronary atherosclerosis versus vasculitis // Open Cardiovasc Med J. — 2010. — 23; 4. — P. 57-62.
- Cohen P., Pagnoux C., Mahr A. et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients // Arthritis Rheum. — 2007. — 57. — P. 686-693.
- Cohen Tervaert J.W. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis // Clin Exp Immunol. — 2009. — 156. — P. 377-385.
- Cohen Tervaert J.W. Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2013. — 27 (1). — P. 33-44.
- Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort // Arthritis Rheum. — 2013. — 65. — P. 270-281.
- Correia A.S., Goncalves A., Arajo V. et al. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic myocarditis: A diagnostic challenge // Rev Port Cardiol. — 2013. — 32 (9). — P. 707-771.
- Cui N., Su L., Wang H. et al. A case report of Churg-Strauss syndrome presenting with cardiogenic shock treated with extracorporeal membrane oxygenation // Medicine. — 2015. — Vol. 94, № 43: e1757.
- Cura L., Dayan V., Cristar F. et al. Cardiac denervation procedure to treat refractory angina in a patient with Churg-trauss syndrome and non-obstructive coronary lesions // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. — 2012. — 15. P. 166-168.
- D'Amico G., Nai Fovino L., Cucchini U. et al. Non-culprit coronary vasospasm in a woman affected by Churg-Strauss syndrome presenting with ST-elevation myocardial infarction // Int J Cardiol. — 2014. — 177: e10-e12.
- Del Rincon I., Williams K., Stern M.P., Freeman G.L., O'Leary D.H., Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects // Arthritis Rheum. — 2003. — 48. — P. 1833-1840.
- Dendramis G., Paleologo C., Lo Presti A. et al. Coronary artery ectasia: etiopathogenesis, diagnosis and treatment // G Ital Cardiol (Rome). — 2014. — 15. — P. 161-169.
- Dendramis G., Paleologo C., Piraino D. et al. Coronary involvement in Churg-Strauss syndrome // Indian heart Journal. 2015. — 67. — P. 586-588.
- Dennert R., Paasen P. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome // Arthritis Rheum 2010. — 62 (2). — P. 627-634.
- d'Ersu E., Ribi C., Monney P. et al. Churg-Strauss Syndrome with cardiac involvement: case illustration and contribution of CMR in the diagnosis and clinical follow-up // International Journal of Cardiology. — 2018. — Vol. 258. — P. 321-324.
- Dimitriadis Z., Eisdorn H., Horstkotte D. et al. Coronary spasms, cardiomyopathy, and Churg-Strauss syndrome // Herz. — 2013; DOI 10.1007/s00059-013-3899-7.
- Doherty L., Kumar P., Bexton R. et al. Aortic regurgitation and Churg-Strauss syndrome // QJM. — 2005. — 98 (10). — P. 772-773.
- Doo K.W., Yong H.S., Kang E.Y. Coronary involvement in Churg-Strauss syndrome: a case report with CT findings // Jpn J Radiol. — 2013. — 31. — P. 819-822.
- Droge M., Vergnon J.M., Wintzer B. et al. Prinzmetal's angina pectoris revealing aneurysm of the right coronary artery during evolution of Churg-Strauss syndrome // Chest. — 1993. — 103 (3). — P. 978.
- Eleftheriadis D., Eleftheriadis N. Coronary Artery Disease and Systemic Vasculitis: Case Report and Review // Coronary Artery Diseases. — 2012. — P. 281-301.
- Estivals M., Pere M., Colombier D. et al. Churg-Strauss Syndrome Revealed by Acute Coronary Artery Disease: A Case Report // Open J Respiratory Diseases. — 2013. — Vol. 3. — P. 39-43.

Повний список літератури, що включає 145 пунктів, знаходиться у редакції.

Роль и место амиодарона в лечении сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма: когда нет альтернативы

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября 2018 года, г. Киев)

В предыдущем номере был приведен краткий обзор совместного доклада старшего научного сотрудника отдела аритмий, кандидата медицинских наук Елены Николаевны Романовой и старшего научного сотрудника отдела реанимации и интенсивной терапии, доктора медицинских наук Олега Игоревича Иркина, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев). Лекторы в основном ссылались на рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. (далее – рекомендации ESC). В первой части публикации были рассмотрены ключевые моменты диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Продолжение. Начало см. в тематическом номере «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» № 5 (59), ноябрь 2018 р., стр. 48.

Однако аспекты диагностики и терапии ХСН – не единственная тема, затронутая спикерами. В рамках доклада, который, скорее, напоминал конструктивную дискуссию с залом, и лекторы, и слушатели обсуждали проблемы, связанные с ведением пациентов с нарушениями ритма, в частности фибрилляцией предсердий (ФП). Ведь зачастую сложно выяснить, что же было первичным – ХСН или «срыв» ритма? Какую тактику лечения выбрать и в какой последовательности назначать те или иные препараты? Достаточно ли для восстановления ритма электроимпульсной терапии или необходима медикаментозная поддержка? Какая и с какой целью?

Диагностика

Традиционно, начинаем со сбора анамнеза больного. Сложность в том, что многие жалобы (подробно рассмотрены в первой части статьи), такие как одышка, слабость, тахикардия, перебои сердцебиения, отеки, дискомфорт/боль, потеря сознания, кашель, могут соответствовать как ХСН, так и ФП. Однако они также могут сопровождать обе нозологические формы. Для четкого понимания ситуации необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). Это равные по значимости обследования, ведь «к нам может прийти пациент отеками, с одышкой, ни слова не скажет про аритмию, и в таком случае ЭКГ с подтверждением нарушения ритма окажется находкой», – акцентировала внимание аудитории Елена Николаевна.

В таблице 2 в соответствии со шкалой Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA) приведены симптомы ФП, классифицированные по степени тяжести.

Кроме того, в контексте нарушений ритма следует обратить внимание на такой диагностический критерий, как уровень натрийуретического пептида (BNP) в крови. В частности, повышение уровня NT-proBNP может свидетельствовать о фибрилляции желудочков, ФП, тахикардии (Roberts E. et al., 2015; Kelder J.C. et al., 2011).

Лечение

Для выбора алгоритма лечения Олег Игоревич предложил использовать условный квадрат Эйзенхауэра для определения приоритетов. Данный квадрат получается при пересечении осей «важно – неважно» по горизонтали и «срочно – не срочно» по вертикали.

Что имел в виду спикер? К примеру, в стационар поступает пациент с тяжелыми проявлениями ХСН, сниженной фракцией выброса (ФВ), нестабильной гемодинамикой.

Срочно и важно «разгрузить» больного (данный аспект подробно описан в первой части статьи), назначить β-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), электроимпульсную терапию и др.

Срочно, но не важно – например, устранение болевого синдрома. Да, это срочная мера, но прогностически неважная.

Не срочно, но важно. В данной части «квадрата» одним из основных аспектов является лечение основного заболевания, что не будет срочным мероприятием, но для дальнейшего прогноза крайне важно. Именно здесь мы возвращаемся к вопросу, заданному вначале: что первично – ХСН или ФП? Что «сорвало» ритм и/или привело к СН?

Здесь же, при наличии ФП, рассматривается влияние на структурные изменения предсердий, а именно островки фиброза, которые формируются при избыточном содержании альдостерона в крови. Данные изменения часто приводят к неомогенности электрического проведения и разобщению, что, в свою очередь, может способствовать поддержанию ФП.

Назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) практически

никогда не бывает срочным, но это очень важно в контексте снижения уровня смертности (рис. 2). Кроме того, Олег Игоревич акцентировал внимание слушателей на том, что при использовании этих препаратов влияние приходится на субстрат самой фибрилляции.

Срочность восстановления ритма важно определять в каждой клинической ситуации индивидуально. Необходимо прибегнуть к экстренному восстановлению по жизненным показаниям. Кроме того, возможен

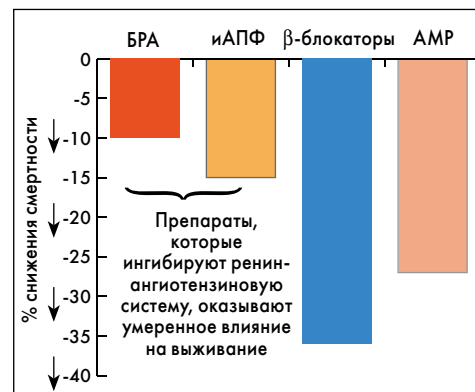


Рис. 2. Препараты, уменьшающие смертность при СН со сниженной ФВ

Примечания:
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.
Адаптировано по Zannad F. et al. EMPHASIS-HF, 2011.

вариант, когда вначале следует провести антикоагулянтную терапию, а также ряд мероприятий по контролю частоты сердечных сокращений и, конечно, коррекции признаков ХСН. Но почти всегда этот аспект лечения будет со стороны оси «важно».

Согласно данным исследования – реестра GARFIELD-AF (Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry), у пациентов с ХСН и синусовым ритмом значительно лучше качество жизни и существенно ниже уровень развития осложнений, чем у лиц с нарушениями ритма.

Основываясь на рекомендациях ESC, препаратом выбора для восстановления ритма является амиодарон (кордарон). Согласно многочисленным исследованиям, применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) – значительно более весомая тактика для лиц с желудочковыми аритмиями, но как с ИКД, так и без него пациент должен получать амиодарон. Это обусловлено тем, что даже с ИКД у больного могут повторяться желудочковые аритмии, которые будут провоцировать электроимпульс устройства. Амиодарон показан для профилактики нарушения ритма.

Рекомендации по применению амиодарона при различных нарушениях ритма приведены в таблицах 3–8.

Кроме того, амиодарон показан при дилатационной кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка. Это единственный препарат, который предотвращает рецидивы нестойких желудочковых аритмий при гипертрофической кардиомиопатии.

Е.Н. Романова привела пример еще одной ниши использования амиодарона: при WPW-синдроме с ФП непременно показана катетерная абляция, но у пациента должен быть условный «мост» в виде сохранения ритма для этого вмешательства. В данном случае таким «мостом» может быть только амиодарон. Это единственный способ контролировать ситуацию. В случае если на фоне ФП возникают желудочковые нарушения ритма, целесообразно включить в схему с амиодароном β-адреноблокаторы. Когда восстановление ритма реализуется посредством электроимпульсной терапии, также рекомендован прием амиодарона для профилактики рецидива ФП.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что такие сложные проблемы кардиологии, как ХСН и нарушения ритма, являются многовекторными и требуют колоссальных усилий и концентрации внимания на наименьших деталях как со стороны врача, так и пациента. Безусловно, необходимо постоянно следить за новейшими исследованиями, результатами метаанализов, рекомендациями авторитетных медицинских сообществ. Но не менее важно опираться на собственный опыт и использовать индивидуальный подход к конкретному больному.

Подготовила **Наталья Нечипорук**



Табл. 2. Шкала симптомов EHRA

Класс	Симптомы	Описание
I	Отсутствуют	ФП не проявляется симптомами
IIa	Легкие	Нормальная ежедневная активность не нарушается симптомами ФП
IIb	Умеренные	Нормальная ежедневная активность не нарушается симптомами ФП, но пациент ими обеспокоен
III	Серьезные	Нормальная ежедневная активность затруднена в результате симптомов ФП
IV	Инвалидизирующие	Нормальная ежедневная активность прекращена

Табл. 3. Лечение желудочковой тахикардии при ишемии миокарда

Рекомендации	Класс	Уровень
β-блокаторы рекомендованы при рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикардии	I	B
Применение амиодарона в/в рекомендовано при рецидивирующей полиморфной желудочковой тахикардии	I	C
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендована пациентам с устойчивой желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков	I	C

Табл. 4. Лечение желудочковой экстрасистолии и нестабильной желудочковой тахикардии при аритмогенной дисплазии правого желудочка

Рекомендации	Класс	Уровень
Амиодарон должен быть использован для улучшения состояния и предотвращения желудочковой аритмии	IIa	C

Табл. 5. Лечение после инфаркта миокарда при сохранной ФВ

Рекомендации	Класс	Уровень
Амиодарон может быть использован для лечения желудочковой аритмии после инфаркта миокарда	IIb	B

Табл. 6. Профилактика желудочковой тахикардии при дилатационной кардиомиопатии

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение амиодароном должно быть проведено для предотвращения желудочковой тахикардии у пациентов с ИКД	IIa	C

Табл. 7. Лечение желудочковой тахикардии при СН

Рекомендации	Класс	Уровень
Лечение амиодароном должно быть проведено для предотвращения желудочковой тахикардии у пациентов с/без ИКД (СН)	IIa	C
Лечение амиодароном или катетерная абляция должны быть проведены после первого эпизода стойкой желудочковой тахикардии у пациентов с ИКД (СН)	IIa	B

Табл. 8. Лечение пациентов с систолической дисфункцией без СН

Рекомендации	Класс	Уровень
Амиодарон должен быть использован при частой и системной желудочковой экстрасистолии и нестабильной желудочковой тахикардии	IIa	B

Огляд рекомендацій щодо ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця

У 2017 р. робочою групою з ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця (КХС), Європейською спілкою кардіологів (ESC) та Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) були розроблені рекомендації щодо лікування й діагностики КХС. У статті представлений стислий огляд даного документа з акцентами на ключових розділах.

Зважаючи на те що на сьогодні серед пацієнтів домінує дегенеративне ураження клапанів, найбільш розповсюдженими є кальцинуючий аортальний стеноз (АС) та мітральна регургітація (МР), тоді як аортальну регургітацію (АР) і мітральний стеноз (МС) стали діагностувати рідше. Збільшення середнього віку пацієнтів із КХС асоціюється із вищою частотою коморбідної патології, що зумовлює зростання ризику при оперативному втручанні й потребує прийняття рішення щодо проведення комплексного хірургічного лікування. Іншим важливим аспектом сучасної КХС є збільшення кількості хворих, у яких проблема лишається і після операції (ESC, 2018).

Експерти використали широкий спектр огляду опублікованих доказових методик стосовно ведення пацієнтів (включно із діагностикою, лікуванням, реабілітацією і профілактикою) із тою чи іншою патологією з числа КХС згідно з даними комітету ESC із клінічних рекомендацій, що були схвалені EACTS. Рівень доказової бази та ефективність рекомендацій окремих опцій, відповідно до задалегідь визначеної шкали, надані в таблицях 1 і 2.

Рекомендації включають алгоритми прийняття рішень при КХС, визначення термінів операції, оцінку ризиків. У даному документі основну увагу приділено набутій КХС та її лікуванню.

Оцінка стану пацієнтів із КХС включає діагностику, кількісне визначення та аналіз механізму КХС, а також її наслідків. Рішення стосовно хірургічного втручання приймає група спеціалістів, яку ще називають «серцевою командою» із досвідом у КХС. До її складу входять кардіологи, кардіохірурги, анестезіологи та, за необхідності, лікарі загальної практики, геріатри, електрофізіологи й реаніматологи. Залучення таких фахівців є доцільним при веденні пацієнтів із ризиками, а також для підгрупи хворих із безсимптомним перебігом захворювання, де оцінка збереження клапана є ключовим моментом у прийнятті рішення.

Діагностика КХС

1. Клінічне обстеження є першим кроком у діагностиці КХС та оцінці її тяжкості. Для виявлення й лікування КХС ключове значення має ретельне вивчення історії хвороби і скарг, а також належний фізичний огляд, зокрема аускультация та визначення симптомів серцевої недостатності (СН).

Табл. 1. Класи рекомендацій		
Класи	Визначення	Рекомендоване формулювання
Клас I	Доведено, що даний вид лікування або діагностики корисний та ефективний	Рекомендується/показано
Клас II	Наявні суперечні докази та/або думки про користь/ефективність даного виду лікування або діагностики	
Клас IIa	Переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
Клас IIb	Наявні докази/думки меншою мірою підтверджують користь/ефективність даного виду лікування	Можна застосовувати
Клас III	Доведено або досягнуто згоди, що даний вид лікування або діагностики не є корисним чи ефективним, а у деяких випадках може бути шкідливим	Не рекомендується

Табл. 2. Рівні доказовості	
Рівень доказовості А	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
Рівень доказовості В	Дані одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих випробувань
Рівень доказовості С	Узгоджена думка експертів та/або невеликі, ретроспективні дослідження, реєстри

Нагальні запитання для визначення тактики ведення хворого відносно хірургічного втручання

- Чи є КХС тяжкою?
- Яка етіологія КХС?
- Якими є клінічні симптоми пацієнта?
- Чи пов'язані вони із клапанними захворюваннями?
- Якими є очікувані тривалість та якість життя хворого?*
- Чи переважають очікувані позитивні результати оперативного втручання пов'язані із ним ризики?
- Якими є побажання пацієнта?
- Чи вистачить наявних ресурсів клініки для втручання, що планується?

Примітка: * Розраховується з урахуванням віку, статі, коморбідної патології та показника очікуваної тривалості життя у відповідній країні.

Окрім того, особливу увагу слід приділити аналізу екстракардіальних порушень — супутніх захворювань і загального стану.

2. Ехокардіографія (ЕхоКГ) — ключовий метод у підтвердженні діагнозу КХС, для оцінки тяжкості та прогнозу. При визначенні ступеня тяжкості КХС необхідно перевіряти відповідність результатів ЕхоКГ-обстеження анатомічним змінам і механізмам виникнення КХС, а також даним клінічного обстеження.

Так, оцінка тяжкості стеноїтичної КХС має складатися з вимірювання площі отвору клапана і характеристики потоку крові. Наприклад, АС із площею отвору клапана $<1,0 \text{ см}^2$ або $<0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$ площі поверхні тіла (ППТ) розглядається як тяжкий. Тяжкий АС вважається сумнівним при нормальній фракції викиду (ФВ) та градієнті тиску на аортальному клапані (АК) $<50 \text{ мм рт. ст.}$ (табл. 3).

3. Черезстравохідна ехокардіографія (ЧС-ЕхоКГ) рекомендується у разі недостатньої якості трансторакальної ЕхоКГ, для виключення тромбоутворення у передсердях перед виконанням протезування мітрального клапана (ПМК) або при виявленні дисфункції протезованих клапанів чи виникненні підозри на ендокардит. Дослідження слід проводити інтраоперативно для моніторингу результатів операції на клапанах чи при виконанні комплексних хірургічних процедур. ЧС-ЕхоКГ також відіграє важливу роль у контролі даних ПМК під час проведення втручання.

3. Магнітно-резонансна томографія серця є еталонним методом оцінки об'ємів і функції ПШ, тому є особливо інформативною для огляду наслідків трикуспідальної регургітації. Також цю процедуру рекомендовано пацієнтам як альтернативу за неможливості проведення ЕхоКГ для оцінки тяжкості ураження клапанів, зокрема ступеня регургітації, а також об'єму шлуночків, систолічної функції, аномалій висхідної аорти і фіброзу міокарда.

4. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) використовується для аналізу тяжкості ураження клапанів, особливо при аортальному стенозі. МСКТ має чимале значення для обстеження осіб із КХС, у котрих планують виконувати транскатетерні втручання, зокрема ендоваскулярне транс-аортальне протезування АК. МСКТ можна застосовувати для виключення ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів із низьким ризиком розвитку атеросклерозу.

5. Відеофлюороскопію використовують для виявлення дисфункції механічного клапанного протеза.

6. Біомаркери. Визначення рівня натрійуретичного пептиду типу В (BNP) може мати цінність для стратифікації ризику при АС або МР.

7. Інші неінвазивні методи обстеження. Основною метою тестів із навантаженням є виявлення об'єктивної симптоматики при суб'єктивно безсимптомному перебігу хвороби або у пацієнтів, що мають неспецифічні ознаки. Ці процедури є корисними для стратифікації ризику при АС. Проби з фізичним навантаженням також допомагають виявити рівень рекомендованої фізичної активності, включно зі спортивними заняттями. За допомогою стрес-ЕхоКГ можна встановити кардіальну природу задишки. Прогностичне значення цього дослідження було підтверджене при АС та МР. Визначення коронарного резерву

з використанням стрес-ЕхоКГ із добутамином є корисним для оцінки вираженості стенозу аорти та стратифікації хірургічного ризику при АС із низьким градієнтом тиску і зниженою функцією лівого шлуночка (ЛШ). Також така процедура знадобиться для аналізу можливості зворотного ремоделювання у хворих на СН і функціональну МР після втручання на мітральному клапані.

Інвазивні методи діагностики

1. Коронарна ангіографія широко використовується для виявлення супутньої ІХС, якщо планується оперативне втручання. Дослідження не слід проводити при гострій аневризмі аорти, великих вегетаціях на АК чи оклюзивному тромбозі протезованих клапанів, що може призвести до нестабільної гемодинаміки.

2. Катетеризація серця. Вимірювання тиску й серцевого викиду або аналіз функції шлуночків і клапанної регургітації за допомогою внутрішньошлуночкової ангіографії чи аортографії обмежуються ситуаціями, коли неінвазивної оцінки цих параметрів недостатньо або вона суперечить результатам клінічного обстеження. Якщо єдиним показанням до хірургічного лікування є високий тиск у легеневій артерії, рекомендується підтвердження даних ЕхоКГ результатами інвазивного вимірювання.

Оцінка супутніх захворювань. Тактику додаткового обстеження для оцінки коморбідних патологій визначають за результатами клінічного обстеження.

Стратифікація ризику. Рішення щодо необхідності оперативного втручання у пацієнта із КХС приймають на основі аналізу співвідношення індивідуального ризику/користі. Для цього розроблено спеціальні шкали, як-то європейська система оцінки операційного ризику (EuroSCORE). У разі прийняття рішення про виконання хірургічного втручання необхідно враховувати насамперед думку поінформованого пацієнта та якість його подальшого життя. У літніх хворих вік, як такий, не повинен розглядатися як протипоказання до проведення операції.

Табл. 3. Критерії визначення вираженої клапанної регургітації: інтегративний підхід

Ознаки	АР	МР	ТР
Специфічні ознаки тяжкої регургітації	Центральний потік регургітації $\geq 65\%$ ширини виносного тракту ЛШ ¹ Ширина vena contracta $>0,6 \text{ см}^1$	Розмір vena contracta $\geq 0,7 \text{ см}$ із великим центральним потоком МР (площею $>40\%$ ЛП) або пристінковим потоком будь-якого розміру в ЛП ¹ Значна конвергенція потоку ³ Систолічний реверсний потік у легеневих венах Виразена рухливість МК або розрив папілярного м'яза	Розмір vena contracta $\geq 0,7 \text{ см}$ Значна конвергенція потоку ³ Систолічний реверсний потік у печінкових венах
Додаткові ознаки	Час напіспаду тиску $<200 \text{ мс}$ Голодіастолічний реверсний аортальний потік у низхідну аорту Помірне чи значне збільшення ЛШ ²	Щільний трикутний потік МР при постійно-хвильовій доплерографії Превалювання піка Е мітрального потоку ($E >1,2 \text{ м/с}$) ⁴ Збільшення розміру ЛП і ЛШ ⁵ (зокрема при нормальній функції ЛШ)	Щільний трикутний потік ТР при постійно-хвильовій доплерографії Розширення нижньої порожнистої вени з діаметром на вдиху $<50\%$ Виразений потік $E >1 \text{ м/с}$ Дилатація ПШ і ПП

Кількісні параметри

Об'єм регургітації, мл за скорочення	≥ 60	≥ 60	-
Фракція регургітації, %	≥ 50	≥ 50	-
Ефективна площа отвору регургітації, см^2	$\geq 0,30$	$\geq 0,40$	-

Примітки: ТР – трикуспідальна регургітація, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок.

¹ У разі показника ліміту Найквіста у $50\text{--}60 \text{ см/с}$; ² за відсутності дилатації ЛШ іншої етіології; ³ значна конвергенція потоку визначається при радіусі конвергенції потоку $\geq 0,9 \text{ см}$ для центральних потоків при показнику ліміту Найквіста 40 см/с , зрізи для ексцентричних потоків більші й мають розглядатися під правильним кутком; ⁴ зазвичай в осіб віком >50 років або у разі порушення релаксації за відсутності МС або інших причин підвищеного тиску в ЛП; ⁵ за відсутності дилатації ЛШ і ЛП іншої етіології чи гострої МР.

Табл. 4. Показання до оперативного втручання при АР

Показання	Клас/рівень доказовості
Симптомні хворі (задишка, II-IV функціональний клас за NYHA або стенокардія)	IB
Безсимптомні пацієнти із ФВ ЛШ у спокої ≤50%	IB
Хворі, яким проводять аортокоронарне шунтування або операцію на висхідній аорті чи іншому клапані	IC
Безсимптомні пацієнти із ФВ ЛШ у спокої >50% і значною дилатацією ЛШ: кінцевий діастолічний розмір ЛШ >70 мм або кінцевий систолічний розмір ЛШ >50 мм (чи >25 мм/м ² ППТ) ¹	IIaC
Хворі з ураженням кореня аорти з його максимальним діаметром ²	IIaC
Пацієнти із синдромом Марфана та максимальним діаметром аорти ≥45 мм	IC
Хворі з двостулковим АК та максимальним діаметром аорти ≥50 мм	IIaC
Всі інші пацієнти із максимальним діаметром аорти ≥55 мм	IIaC
Примітки: ¹ Необхідно також враховувати статуру пацієнта, для цього використовується індексування показників; зміни при повторних обстеженнях слід брати до уваги; ² при прийнятті рішення необхідно враховувати форму і товщину висхідної аорти та інших частин аорти.	

Щоб визначити показання для хірургічного лікування, необхідно провести оцінку клінічного і гемодинамічного значення складових клапанної вади. Кожна вада під час окремого оцінювання може бути недостатньо тяжкою для призначення оперативного втручання. Натомість комбінація уражень призводить до розвитку значних гемодинамічних порушень, що вимагають втручання.

У деяких випадках немає потреби заміни усіх пошкоджених клапанів. Заміна двох клапанів обтяжена більшим ризиком ускладнень — як у периопераційний період, так і під час довготривалого спостереження.

Ступінь тяжкості вираховується на основі загальноклінічного та ЕхоКГ-обстеження. У хворих із безсимптомним перебігом перед оперативним втручанням необхідні повторні обстеження.

Показання до оперативного втручання при АР наведені у таблиці 4.

Медикаментозна терапія АР

Фармакологічне лікування може привести до симптоматичного покращення в осіб із тяжкою хронічною АР, які мають проти-показання до хірургічного втручання. Проперованим хворим, у котрих зберігаються симптоми серцевої недостатності (СН) або артеріальної гіпертензії (АГ), варіантом вибору є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів

ангіотензину і β-блокатори. Усі пацієнти із безсимптомним перебігом вираженої АГ з нормальною функцією ЛШ повинні проходити обстеження не рідше ніж раз на рік.

Тактика лікування АС

Терапія безсимптомного АС залишається дискусійною. Сучасні дані не підтверджують загальну рекомендацію щодо проведення протезування АК, навіть у пацієнтів із асимптомним перебігом дуже тяжкого АС. Оперативне лікування таких хворих вимагає ретельного співставлення переваг та ризиків. Транскатетерну імплан-тацію АК (ТІАК) безсимптомним хворим не рекомендовано.

Показання до оперативного втручання при симптомному перебігу АС представлені у таблиці 5.

Ведення пацієнтів із недостатністю МК

Недостатність МК включає поняття первинної та вторинної. При первинній пошко-джений один або декілька компонентів МК. Найпоширенішою є дегенеративна етіоло-гія — пролапс. Екстрене хірургічне втручання показане пацієнтам із гострою МР. Якщо причиною патології є обрив хорд, зазвичай це потребує протезування клапана (рис.).

Показання до проведення ПМК при МС у хворих із площею отвору <1,5 см² наведені у таблиці 6.

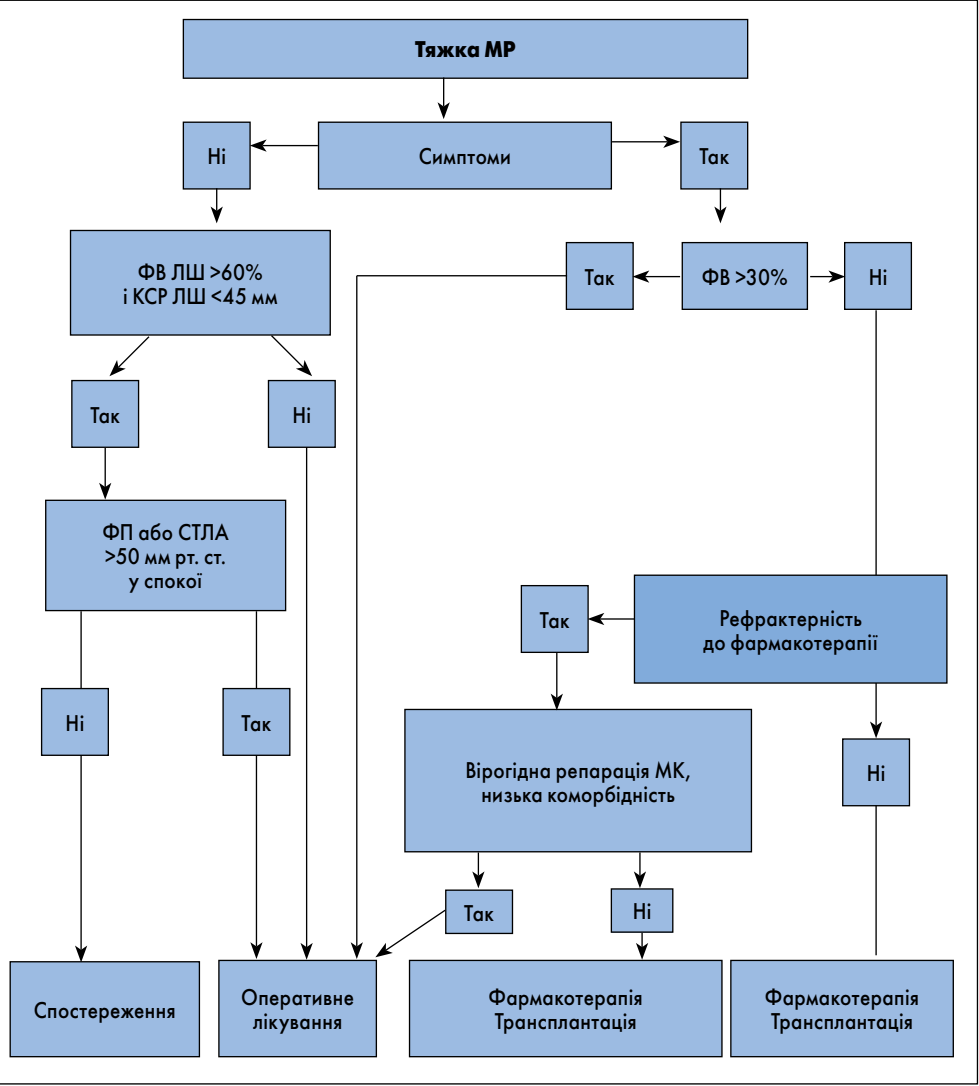


Рис. Лікування тяжкої хронічної первинної МР

Примітки: КСР – кінцевий систолічний розмір, ФП – фібриляція передсердь, СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

Табл. 5. Показання до оперативного втручання при симптомному перебігу АС

Показання	Клас/рівень доказовості
Тяжкий АС при будь-яких симптомах	IB
Тяжкий АС при проведенні АКШ, операції на висхідному відділі аорти чи іншому клапані	IC
Безсимптомні пацієнти з тяжким АС і систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <50%) іншого генезу	IC
Безсимптомні хворі з тяжким АС і позитивним тестом із фізичним навантаженням	IC
Пацієнти з високим ризиком і наявністю АС, у яких можливе проведення ТІАК; однак доцільнішим, на думку експертів, є хірургічне втручання, зумовлене індивідуальними факторами ризику та анатомічними особливостями	IIaB
Безсимптомні хворі з тяжким АС і позитивним тестом із фізичним навантаженням, що характеризується зниженням артеріального тиску менше вихідних параметрів	IIaC
Помірний АС ¹ при показаннях до АКШ, операції на висхідному відділі аорти чи іншому клапані	IIaC
У пацієнтів із симптомами й тяжким АС, що характеризується низьким потоком і градієнтом (<40 мм рт. ст.) із нормальною ФВ – тільки після достовірного підтвердження тяжкості АС	IIaC
У пацієнтів із симптомами й тяжким АС, що характеризується низьким потоком і градієнтом, зі зниженою ФВ та наявністю потокового резерву ²	IIaC
У безсимптомних хворих із нормальною ФВ і відсутністю порушень при проведенні тесту із фізичним навантаженням у разі низького операційного ризику і наявності хоча б одного із нижченаведених: дуже тяжкий АС, що характеризується піковою швидкістю трансклапанного потоку ≥5,5 м/с; наявність ознак помірної чи вираженої кальцифікації та прогресування пікової швидкості ≥0,3 м/с/рік	IIaC
У пацієнтів із симптомами й тяжким АС, що характеризується низьким потоком і градієнтом, із дисфункцією ЛШ і без потокового резерву	IIaC
Безсимптомні хворі з тяжким АС, нормальною ФВ і без порушень при проведенні тесту із фізичним навантаженням у разі низького операційного ризику і наявності хоча б одного із нижченаведених: значне підвищення рівня BNP при повторних обстеженнях; збільшення середнього градієнта тиску >20 мм рт. ст. при фізичному навантаженні; виражена гіпертрофія ЛШ за відсутності АГ	IIaC
Примітки: ¹ У разі помірного АС із площею аортального отвору 1,0-1,5 см ² або середнім градієнтом тиску на АК 30-50 мм рт. ст. при незмінені кровотоку через клапан; ² необхідно враховувати також дані клінічного обстеження.	

Табл. 6. Показання до проведення ПМК при МС у хворих із площею отвору <1,5 см²

Показання	Клас/рівень доказовості
Симптомні пацієнти зі сприятливим прогнозом проведення ПМК	IB
Симптомні хворі з протипоказаннями або високим ризиком хірургічного втручання	IC
Як первинне лікування у симптомних пацієнтів із несприятливими анатомічними особливостями МК, але без клінічних факторів ризику	IIaC
Безсимптомні хворі з високим ризиком розвитку тромбоемболії або декомпенсації: • при емболії в анамнезі • за наявності щільного спонтанного ехоконтрастування в ЛП • при персистуючій або пароксизмальній формі фібриляції передсердь • при систолічному тиску в легеневій артерії >50 мм рт. ст. у стані спокою • за необхідності виконання серйозних некардіальних хірургічних операцій • при планованій вагітності	IIaC IIaC IIaC IIaC IIaC IIaC
Примітка: ЛП – ліве передсердя.	

Табл. 7. Показання до хірургічного втручання на трикуспідальному клапані

Показання	Клас/рівень доказовості
Тяжкий ТС із симптомами	IC
Тяжкий ТС, якщо планується проведення оперативного втручання на клапанах лівих відділів серця	IC
Тяжка первинна чи вторинна ТР, якщо планується проведення оперативного втручання на клапанах лівих відділів серця	IC
Тяжкий ТС із симптомами, з тяжкою первинною ізольованою ТР без вираженої дисфункції ПШ	IC
Помірна первинна ТР у пацієнтів, в яких планується проведення оперативного втручання на клапанах лівих відділів серця	IIaC
Помірна вторинна ТР із дилатацією кільця (>40 мм, або >21 мм/м ²) у хворих, які підлягають хірургічному лікуванню клапанів лівих відділів серця	IIaC
Помірна первинна ТР у пацієнтів, які хірургічному лікуванню клапанів лівих відділів серця	IIaC
Після оперативного втручання на клапанах лівих відділів серця при тяжкій ТР із симптомами або у разі прогресуючої правощлуночкової дилатації/дисфункції за відсутності дисфункції клапанів лівих відділів серця та ЛШ або патології легеневих судин	IIaC
Примітки: ТР – трикуспідальна регургітація, ТС – трикуспідальний стеноз.	

Фармакотерапія включає діуретики, β-блокатори, дігосин або блокатори кальцієвих каналів, що регулюють серцевий ритм і тимчасово покращують стан хворого. Антикоагулянтне лікування з цільовим рівнем міжнародного нормалізованого відношення 2-3 на верхній межі показане пацієнтам із постійною чи персистуючою формою фібриляції передсердь.

Недостатність трикуспідального клапана частіше буває вторинною внаслідок дисфункції ПШ через переваження тиском

та/або об’ємом у разі структурно нормальних стулках (табл. 7).

Із усього вищенаведеного та згідно з рекомендаціями експертів можна дійти висновку, що вибір оптимального лікування зумовлений сукупністю різноманітних факторів у кожного конкретного пацієнта.

Підготувала **Наталія Поваляшко**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.academic.oup.com

Влияние статинов на функцию почек у пациентов с сахарным диабетом

В статье приведен обзор международных клинических исследований, посвященных изучению механизма действия статинов. Также был доказан положительный эффект данных препаратов на функцию почек при нарушениях метаболизма и хронической болезни почек (ХБП) как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Статины — препараты, применяющиеся для лечения гиперлипидемии. Механизм действия статинов заключается в селективном конкурентном ингибировании фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А в мевалоновую кислоту. Однако помимо снижения уровня холестерина (ХС) они обладают множеством других свойств. Статины оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Они влияют на функцию эндотелия, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток мелких сосудов, снижают агрегацию тромбоцитов и стабилизируют атеросклеротические бляшки. Именно эти эффекты обуславливают возможность более широкого применения статинов, в частности, нефропротекции при различных состояниях. Данные препараты могут проявлять нефропротективные свойства как за счет гиполипидемического действия, так и других механизмов. В исследованиях на животных продемонстрировано, что дислипидемия негативно влияет на клетки мезангия, эндотелиальные клетки почечного клубочка и подоциты. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) стимулируют продукцию матриксных протеинов и синтез провоспалительных цитокинов, что может привести к гломерулосклерозу. Высокие уровни ЛПНП и триглицеридов ассоциируются с прогрессированием почечной дисфункции [1].

В то же время мевалонат в организме является предшественником не только ХС, но и так называемых изопреноидов, к которым относятся фарнезил пирофосфат, геранилгеранил пирофосфат и другие вещества. Изопреноиды участвуют в посттрансляционной модификации и активации белков, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, пролиферацию и дифференцировку клеток, миелинизацию, изменение цитоскелета и эндцитоз. Часть этих белков контролирует пролиферацию, адгезию и сократимость гладкомышечных клеток сосудов, вовлечена в образование свободных радикалов, стимулирует образование эндотелина-1 и ангиотензина-2, а также имеет провоспалительное действие. За счет блокировки изопренилирования белков и, соответственно, их функции статины оказывают антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, вызывают накопление оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках, расслабление гладкомышечных клеток сосудов [2].

Был проведен ряд клинических исследований воздействия статинов на прогрессирование ХБП. По величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выделяют 5 стадий ХБП. Кроме того, большое значение придается альбуминурии (суточная экскреция 30–300 мг/сут) и протеинурии (суточная протеинурия >300 мг/сут), которые считаются независимыми факторами риска прогрессирования ХБП и ССЗ.

Альбуминурия и протеинурия являются более ранним признаком повреждения почек, чем снижение СКФ, поэтому лечение сокращает риск развития терминальной ХБП, ССЗ и общей смертности. Показано, что статины замедляют прогрессирующее снижение СКФ и уменьшают альбуминурию у больных сахарным диабетом (СД) [4].

Ряд проведенных испытаний позволяют предположить, что нефропротекция свойственна не всему классу статинов, а конкретному препарату. PLANET I [5] — проспективное рандомизированное двойное слепое мультицентровое испытание в параллельных группах, проведенное в 147 исследовательских центрах Аргентины, Бразилии,

Болгарии, Канады, Дании, Франции, Венгрии, Италии, Мексики, Румынии и США. Под наблюдением находились пациенты в возрасте 18 лет и старше с СД 1-го и 2-го типа и протеинурией (соотношение белка к креатинину в моче [UPCR] 500–5000 мг/г), которые получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина или оба варианта. Участники принимали аторвастатин или розувастатин. На протяжении года наблюдения было обнаружено, что аторвастатин оказался более эффективным в снижении уровня протеинурии в отличие от розувастатина.

При выполнении последующего анализа для сравнения эффективности статинов были объединены данные PLANET I и PLANET II — аналогичного рандомизированного параллельного исследования при участии 237 лиц с протеинурией, но без СД. Согласно полученным результатам, применение аторвастатина в повышенной дозировке привело к гораздо более выраженному снижению UPCR, чем розувастатина. Аторвастатин продемонстрировал более значимый ренопротективный эффект в изученной популяции пациентов с ХБП.

Изучению влияния статинов на функцию почек у лиц с СД 2-го типа было посвящено испытание, проведенное в Корее [6]. В процессе наблюдения изучали скорость снижения СКФ у больных СД, принимавших аторвастатин и розувастатин. В исследовании было зарегистрировано 484 пациента с СД, которые получали терапию статинами в умеренной дозе (аторвастатин по 10–20 мг/сут или розувастатин по 5–10 мг/сут) в течение более 12 месяцев. Первичным результатом стало изменение оценочной СКФ за 12-месячный период лечения статинами, а быстрое снижение почечной функции определялось как снижение СКФ >3% на протяжении года.

Стоит отметить, что в обеих группах лечения статинами у пациентов наблюдалась нормализация уровня липидов в сыворотке крови, но снижение СКФ: с 80,3 до 78,8 мл/мин/1,73 м² для аторвастатина (p=0,012) и с 79,1 до 76,1 мл/мин/1,73 м² для розувастатина (p=0,001). Более быстрое снижение СКФ имело место при использовании розувастатина, чем аторвастатина (48,7% против 38,6%, p=0,029). Эти результаты позволяют предположить, что аторвастатин в указанных умеренных дозах был более безопасен и оказывал меньшее влияние на функцию почек, чем розувастатин.

Целью испытания PANDA было сравнение влияния лечения аторвастатином высокой и средней интенсивности на метаболизм липопротеинов и маркеры воспаления у больных СД 2-го типа с высоким риском ССЗ [7]. В исследование были включены пациенты с СД 2-го типа и альбуминурией (соотношение альбумина и креатинина в моче >5 мг/ммоль, общий ХС <7 ммоль/л, протеинурия <2 г/сут, креатинин <200 мкмоль/л). Все больные находились в группе высокого риска ССЗ: наблюдаемая совокупная смертность и частота нефатальных ССЗ составили 4,8% в год. Цель — уровень ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л — была успешно достигнута у 72% участников, которые получали высокие дозы аторвастатина, и у 40% — низкие (p<0,005).

В дополнение, доля достижения уровня аполипопротеина В (апоВ) <0,8 г/л при лечении аторвастатином в высоких и низких дозах составила 82 и 70% соответственно. Такие значения, как общий ХС, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), окисленные ЛПНП, апоВ, гликированный апоВ, аполипопротеин Е и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 значительно уменьшились, особенно среди участников, принимавших

высокие дозы аторвастатина. Уровень адипонектина и сывороточного амилоида А снизился независимо от дозы. Ни одна из доз не приводила к существенным изменениям ХС ЛПВП, оттока ХС, высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, параоксоназы-1, лецитин-холестерин-ацилтрансферазы или белка-переносчика холестерина эфира.

На сегодняшний день имеется большое количество доказательств клинической значимости ХБП ввиду ее высокой распространенности и негативного влияния на риск развития неблагоприятных клинических исходов, в том числе у больных различными ССЗ. Возможности статинов в снижении вероятности сердечно-сосудистых осложнений у лиц с ХБП достаточно очевидны. Аторвастатин, показав свою эффективность в этой группе пациентов как в отношении ренальных, так и клинических исходов в сочетании с высокой безопасностью, представляется оптимальным препаратом данного класса у больных ХБП.

Аторвастатин является одним из немногих статинов, который показал значительную эффективность в широком диапазоне дозировок, что чрезвычайно важно при назначении гиполипидемической терапии. Препарат обладает уникальным широким спектром действия на липидный профиль, дает возможность терапевтического маневра с применением разных доз и обеспечивает быстрое достижение целевого уровня липидов.

Кроме того, в ранее проведенных крупных испытаниях изучали не только эффективность аторвастатина, но и безопасность лечения при использовании различных доз, включая максимальные. Анализ 44 клинических исследований (n=16 495) показал, что препарат был отменен только у 3% больных из 9416, принимавших аторвастатин, по сравнению с 1% из 1789 группы плацебо и 4% из 5290 пациентов, лечившихся другими статинами [8]. При этом случаи развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрированы.

Таким образом, статины, в частности аторвастатин, не только снижают уровень ХС в крови и играют важную роль в профилактике и лечении ССЗ, но и обладают рядом эффектов, не связанных с непосредственным гиполипидемическим действием [9], и высоким профилем безопасности.

Литература

- Baradaran A., Hasanpour Z., Rafieian-Kopaei M. An update on renoprotective and nephrotoxicity of statins // *An Res Antioxid.* — 2016. — Vol. 1, № 2.
- Bedi O., Dhawan V., Sharma P.L., Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* — 2016. — Vol. 389, №7. — P. 695–712.
- Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. — СПб.: Левша, 2012.
- Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? // *Expert Opin Pharmacother.* — 2015. — Vol. 16, №10. — P. 1449–1461.
- de Zeeuw D., Anzalone D.A., Cain V.A., Cressman M.D., Heerspink H.J., Molitoris B.A., Momyak J.T., Parving H.H., Remuzzi G., Sowers J.R., Vidt D.G. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2015. — 3 (3). — P. 181–190.
- Eugene Han, Gyuri Kim, JiYeon Lee, Yongho Lee, Beom Seok Kim, Byung-Wan Lee, BongSoo Cha, Eun Seok Kang // *Endocrinol Metab (Seoul).* — 2017. — 32 (2). — P. 274–280.
- Handrean Soran, Yifen Liu, Safwaan Adam, Tarza Siahmansur, Jan H. Ho Jonathan D. Schofield, See Kwok, Matthew Gittins, Michael France, Naveed Younis, J. Martin Gibson, Martin K. Rutter // *J Clin Lipidology.* — 2018. — P. 44–55.
- Newman B.C., Palmay G., Sielbershats H., Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trial in 9416 patients // *Am J Cardiol.* — 2003. — 92. — P. 670–676.
- Кошелева Н.А., Мельдина Ю.Н., Ребров А.П. // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2018. — Т. 6. № 2. — С. 15–21.

Подготовила **Юлия Паламарчук**



І.Ю. Головач, д. мед. н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ;
Є.Д. Єгудіна, д. мед. н., доцент, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, м. Дніпро

Сучасний менеджмент активного псоріатичного артриту: рекомендації Американського коледжу ревматологів та Національної фундації з псоріазу (2018)

Псоріатичний артрит (ПсА) – хронічне запальне скелетно-м’язове захворювання, асоційоване із псоріазом, яке маніфестує зазвичай із периферичного артриту, дактиліту, ентезиту та спондиліту. Крім того, у 80-90% пацієнтів із ПсА зустрічається ураження нігтів, включно з точковими поглибленнями та оніхолізом [1]. Частота ПсА становить приблизно 6 випадків на 100 тис. протягом року, а поширеність – 1-2 випадки на 1 тис. у загальній популяції [2]. Щорічна захворюваність на ПсА в осіб із псоріазом становить 2,7% [3], а зареєстрована поширеність ПсА серед пацієнтів із псоріазом варіює від 6 до 41% [2]. Частота виникнення ПсА у чоловіків і жінок однакова. ПсА асоціюється з негативним впливом на якість життя та чималими витратами на лікування [4, 5]. Значна активність захворювання пов’язана із прогресуючим деструктивним артритом, функціональною недостатністю, інвалідизацією, коморбідністю та вищою смертністю [6].

Симптоми ураження шкіри є здебільшого первинно маніфестними; артрити зазвичай розвиваються через деякий проміжок часу. Однак у певної частки хворих симптоми ураження шкіри та суглобів проявляються одночасно, а в 10-15% артрит є першою клінічною ознакою захворювання [3]. Саме ці випадки є найскладнішими для ранньої діагностики ПсА.

Клінічні форми

Клінічні варіанти периферичного артриту варіюють від асиметричного олігоартриту (за участю ≤4 суглобів) до симетричного поліартриту (≥5 суглобів). Залучення дистальних міжфалангових суглобів (ДМФС) є найбільш патогномонічним клінічним симптомом, у деяких випадках це єдині уражені суглоби. Аксиальний спондилоартрит переважно виникає разом із периферичним артритом. У певних пацієнтів можна спостерігати швидко прогресуючий та деструктивний ПсА – мутилюючу форму.

У таблиці 1 представлені клінічні форми ПсА.

Критерії діагностики

Діагноз ПсА встановлюють на підставі діагностичних критеріїв ПсА (CASPAR), розроблених у 2006 р. W. Taylor et al. [7]. Вони мають високу чутливість і специфічність як на ранній, так і при розгорнутій стадії хвороби. Ці критерії дозволяють діагностувати ПсА незважаючи на позитивний ревматоїдний фактор (РФ) і відсутність псоріазу, за наявності типових ознак.

Відповідно до критеріїв CASPAR, пацієнти повинні мати ознаки запального захворювання суглобів (артрит, спондиліт або ентезит) і ≥3 балів із наступних п’яти, що представлені в таблиці 2.

Клінічна картина ПсА є достатньо гетерогенною, і лікарі досить часто стикаються із проблемами при розгляді різних варіантів терапії. Мета нашого огляду – інтерпретація та представлення рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR) 2018 р. з лікування активного ПсА у дорослих із використанням фармакологічних та нефармакологічних підходів. Ці керівні принципи можуть допомогти як клініцистам, так і пацієнтам досягти оптимальних рішень у менеджменті хвороби.

Визначення активності, тяжкості ПсА та ефективності лікування

Рекомендації з лікування здебільшого представлені для активної форми ПсА. При встановленні активності ПсА слід враховувати наявність принаймні одного з наступних симптомів: артриту, дактиліту, ентезиту, ураження осового скелету, активне пошкодження шкіри та/або нігтів, екстраартикулярних проявів, як-то увеїт або запальне захворювання кишечника (ЗЗК). Необхідно також брати до уваги такі маркери запалення, як С-реактивний білок (СРБ) або швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та результати зображень суглобів і кісток [8].

Для оцінки ефективності лікування, головним чином у рандомізованих контрольованих дослідженнях, використовують наступні критерії, рекомендовані ACR [9]:

1. Число болючих суглобів (із 68).
2. Число припухлих суглобів (із 66).
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), мм.
4. Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом за шкалою ВАШ, мм.
5. Оцінка болю в суглобах пацієнтом за шкалою ВАШ, мм.
6. Визначення порушень функціональних здібностей за опитувальником оцінки здоров’я хворого (HAQ);
7. Гострофазові показники (ШОЕ або СРБ).

Критерій ACR20 означає поліпшення на 20% порівняно з вихідним рівнем принаймні 5 із 7 перерахованих вище показників (покращення перших двох параметрів є обов’язковим), що відповідає задовільному ефекту терапії, ACR50 – на 50%,



І.Ю. Головач



Є.Д. Єгудіна

хороший ефект і ACR70 – на 70%, відмінний ефект. Якщо критерії оцінки ефективності лікування EULAR застосовуються в щоденній практиці лікаря, то ACR – переважно у наукових роботах і клінічних дослідженнях [10]. Індекс DAS дозволяє встановити ступінь активності захворювання, а його зміна в ході терапії – виразність її ефекту, тоді як критерії ACR – лише наявність або відсутність позитивної динаміки на тлі лікування [11].

Медичні працівники та пацієнти повинні судити про тяжкість ПсА та псоріазу в кожному конкретному випадку. Для таких цілей треба визначати не тільки рівень активності хвороби у певний момент часу, але й наявність або відсутність поганих прогностичних факторів і довгостроковий прогноз. Прикладами тяжкого захворювання є наявність одного або більше з наступних прогнознегативних факторів:

- ерозивний процес;
- дактиліт;
- підвищені рівні запальних маркерів, таких як ШОЕ та СРБ, що пов’язані з ПсА;
- незворотне ураження суглобів;
- деформації суглобів, які знижують їхню функцію;
- висока активність захворювання, що викликає серйозні порушення якості життя (наприклад, активне запалення на багатьох ділянках, зокрема дактиліт, ентезит або обмеження функції декількох суглобових груп);
- довгостроковий збиток (наприклад, втрата зору);
- швидке прогресування хвороби;
- активна інфільтрація псоріазу на багатьох ділянках.

Оскільки на даний час немає остаточно узгоджених визначень тяжкості псоріазу, її мають встановлювати медичний працівник та пацієнт у кожному окремому випадку. У клінічних

Продовження на наступній стор.

Табл. 1. Клінічні форми ПсА	
Клінічна форма	Основна характеристика
Дистальна форма	Переважає ураження ДМФС кистей і ступень. Класичне ізольоване ураження ДМФС кистей та/або ступень спостерігається у 5% хворих на ПсА. Ураження ДМФС часто зустрічається при інших клінічних варіантах ПсА
Асиметричний моно- та олігоартрит	Відзначається у більшості хворих на ПсА (до 70%). Зазвичай уражаються колінні, променезап’ясткові, гомілковоступеневі, ліктьові та проксимальні міжфалангові суглоби кистей і стоп, плесно-фалангові та п’ястково-фалангові суглоби, при цьому загальне число уражених суглобів ≤4
Ревматоїдоподібний симетричний поліартрит	Спостерігається у 15-20% пацієнтів із ПсА. Характеризується залученням парних суглобових областей, як при ревматоїдному артриті. Часто виявляється асиметричний поліартрит ≥5 суглобів
Псоріатичний спондиліт ізольований або у поєднанні з периферичним артритом	Характеризується запальним ураженням хребта (спондиліт), сакроілеальних зчленувань (сакроілеїт), аналогічним такому при анкілозивному спондиліті, однак найчастіше спостерігається односторонній сакроілеїт; близько 50% випадків поєднується з периферичним артритом, рідко (2-4%) відзначається ізольований спондиліт
Мутилюючий артрит	Рідкісна клінічна форма ПсА, виявляється у 5% хворих, характеризується поширеною резорбцією суглобових поверхонь (остеоліз) з укороченням пальців кистей та/або ступень із формуванням «телескопічної» деформації, укорочення, різновекторні підвищення пальців кінцівок – «пальці, розвіяні вітром». Водночас локальний (обмежений) остеоліз суглобових поверхонь може розвиватися при всіх клінічних варіантах

Табл. 2. Критерії CASPAR	
Ознака	Бал
Псоріаз: • на момент огляду • в анамнезі • у родинному анамнезі	2 1 1
Псоріатична дистрофія нігтів (точкові вдавлення, оніхолізм, гіперкератоз)	1
Негативний РФ (окрім латекс-тесту)	1
Дактіліт: припухання всього пальця на момент огляду та/або в анамнезі	1 1
Рентгенологічні ознаки позасуглобової кісткової проліферації за типом крайових розростань (крім остеофітів) на рентгенограмах кистей і ступень	1

Початок на попередній стор.

дослідженнях цей показник був визначений за індексом тяжкості та поширеності ураження псоріазом (PASI) ≥ 12 та оцінкою площі ураженої поверхні тіла (BSA) ≥ 10 [12]. Приклади визначень тяжких ПсА і псоріазу наведені в таблиці 3. Нарешті, оскільки Національна фундація псоріазу (NFP) та Американська академія дерматології (AAD) одночасно розробляють керівні принципи лікування псоріазу, терапію псоріазу шкіри окремо від запального артриту не включали у поточне керівництво ACR із ПсА.

Перехід від рекомендацій до практики

Рекомендації ACR/NFP-2018 розроблені на допомогу медичним працівникам у виборі терапії для пацієнта із ПсА. Наявність або відсутність коморбідних станів, таких як ЗЗК, увеїт, діабет або серйозні інфекції, а також знання препаратів, що використовувалися на попередніх етапах, впливають на рішення щодо визначення оптимального менеджменту хворого на ПсА. У контексті ПсА для вибору лікування необхідно провести об'єктивне обстеження, яке включає оцінку стану периферичних суглобів (зокрема для виявлення дактиліту), хребта, шкіри і нігтів, встановити ентезити. Лікар та пацієнт повинні враховувати супутні захворювання та функціональний стан хворого при виборі оптимальної терапії у даний момент часу.

Рання ідентифікація та діагностика ПсА і, відповідно, своєчасний початок терапії надважливі для покращення довгострокових наслідків хвороби [13]. Як нефармакологічне, так і фармакологічне лікування здатне зменшити симптоми та прояви ПсА і привести до ремісії захворювання (табл. 4) [14]. Наразі клініцисти та пацієнти можуть вибирати з широкого спектра медикаментозних методів терапії, зокрема симптоматичних, які включають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), системні глюкокортикоїди (ГК), локальні (внутрішньосуглобові) ін'єкції ГК,

а також імуномодуюче лікування оральними препаратами малих молекул (ОПММ), інгібіторами фактора некрозу пухлин (іФНП), інгібіторами інтерлейкінів (іІЛ), імуноглобуліном та інгібіторами янус-кінази.

Фармакологічні методи лікування виділені у таблиці 4 синім кольором і включають базисну терапію та малі молекули, іФНА, іІЛ-17, іІЛ-12/23, CTLA4-імуноглобуліни та інгібітор янус-кінази. Незважаючи на наявність численних немедикаментозних методів лікування, тільки 6 із них розглядаються як найефективніші: фізіо-/трудотерапія, відмова від куріння, втрата ваги, масаж, фізичні вправи.

Лікування ПсА згідно з рекомендаціями ACR/NFP-2018

Активний ПсА у пацієнтів, які не отримували лікування

У пацієнтів із ПсА, які не отримували лікування на попередніх етапах (наївні), біологічні агенти, а саме іФНП, рекомендуються як препарати першої лінії терапії (рис. 1) [15-28]. Базисні лікарські засоби: метотрексат (MTX), сульфасалазин (ССЗ), лефлуномід (ЛЕФ), циклоспорин (ЦСА) слід використовувати замість іФНП в осіб без тяжких ПсА та псоріазу (як зазначено у методах оцінки тяжкості та таблиці 3, остаточне визначення ступеня тяжкості має оцінюватися пацієнтом та лікарем). Хворі повинні віддавати перевагу оральній формі препарату замість парентеральної або мати протипоказання до лікування іФНП, зокрема застійну серцеву недостатність, попередні серйозні або рецидивуючі інфекції чи демієлінізуючу хворобу, а також занепокоєння щодо початку терапії біологічними медикаментами.

У пацієнтів з активним ПсА, які не отримували лікування із приводу хвороби, слід надавати перевагу біологічним препаратам іФНП або базисній терапії та малим молекулам над іІЛ-17 чи іІЛ-12/23. іІЛ-17 або іІЛ-12/23 потрібно використовувати замість іФНП в осіб із тяжким псоріазом та протипоказаннями до призначення іФНП. При порівнянні ефективності

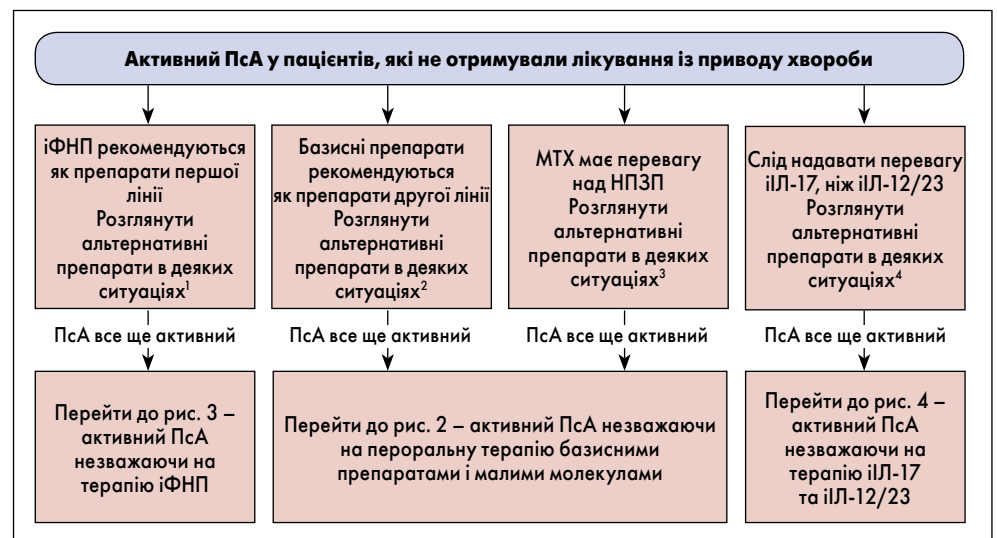


Рис. 1. Активний ПсА у пацієнтів, які не отримували лікування із приводу хвороби

Примітки:

¹ Розглянути альтернативні варіанти: іІЛ-17 або іІЛ-12/23 можна використовувати замість біологічної терапії іФНП у пацієнтів із тяжким псоріазом або протипоказаннями до іФНП; оральні препарати базисного лікування, іІЛ-17 або іІЛ-12/23 – за наявності протипоказань до іФНП; базисні засоби та малі молекули, якщо пацієнт має занепокоєння щодо початку терапії біологічними медикаментами і надає перевагу оральній формі; іІЛ-12/23 – якщо хворий воліє рідшого введення ліків.

² Розглянути альтернативні варіанти: іІЛ-17 або іІЛ-12/23 можна застосовувати замість препаратів базисної оральної терапії в осіб із тяжкими псоріазом та ПсА; іІЛ-12/23 – якщо пацієнт має супутнє активне ЗЗК та воліє рідшого введення ліків.

³ НПЗП можна використовувати замість MTX у пацієнтів з неактивним ПсА після оцінки кардіоваскулярних та/або ренальних ризиків.

⁴ іІЛ-12/23 можна застосовувати, якщо пацієнт має супутнє активне ЗЗК та бажає рідше вводити препарат.

Адаптовано за Barker J. et al. Br J Dermatol, 2011.

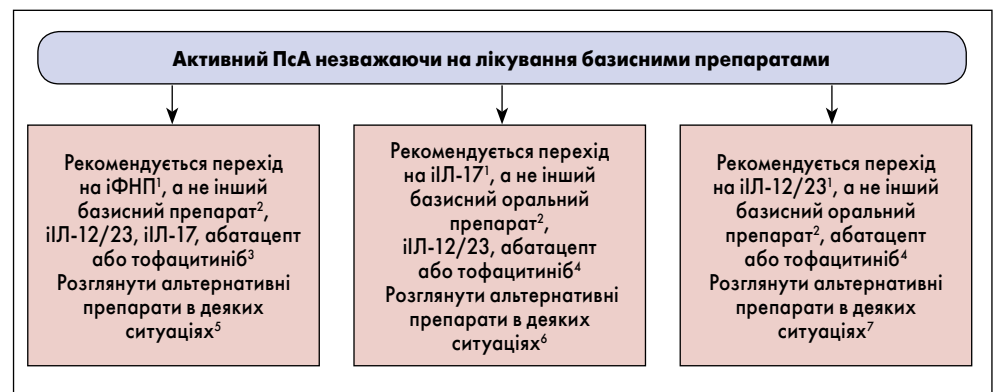


Рис. 2. Активний ПсА у пацієнтів незважаючи на терапію оральними базисними препаратами

Примітки:

¹ Монотерапія біологічними препаратами вважається доцільнішою, ніж комбінована терапія біологічним засобом і MTX.

² Вважається доцільнішим додати апреміласт, ніж проводити монотерапію цим препаратом; рекомендується перейти на інший базисний засіб (окрім апреміласту), а не додавати інший.

³ Дивіться рисунок 3 щодо лікування, якщо пацієнт має активний ПсА незважаючи на терапію іФНП.

⁴ Дивіться рисунок 4 щодо лікування, якщо пацієнт має активний ПсА незважаючи на терапію іІЛ-12/23, іІЛ-17.

⁵ Можна розглядати альтернативні препарати, якщо пацієнт має тяжкий псоріаз (іІЛ-17 або іІЛ-12/23), протипоказання до лікування іФНП.

⁶ Можна розглядати альтернативні засоби, якщо пацієнт має таку коморбідність, як ЗЗК (іІЛ-12/23), відсутність тяжкого псоріазу (базисні оральні препарати), рецидивуючі або серйозні інфекції (абатацепт); має рецидивуючі кандидозні інфекції (тофацитиніб); надає перевагу рідкому введенню препарату (іІЛ-12/23).

⁷ Можна розглядати альтернативні препарати, якщо пацієнт не має тяжкого псоріазу або ПсА (базисні оральні засоби); має рецидивуючі або серйозні інфекції (абатацепт); надає перевагу оральній формі препарату (базисні оральні препарати, тофацитиніб).

Адаптовано за Barker J. et al. Br J Dermatol, 2011.

застосування таких біологічних засобів, як іІЛ-17 та іІЛ-12/23 рекомендовані іІЛ-17, а біологічну терапію іІЛ-12/23 слід розглянути у разі супутнього ЗЗК та/або тяжкого псоріазу та/або тяжкого ПсА або при бажанні пацієнта рідше вводити препарат.

З-поміж НПЗП і MTX рекомендовано надати перевагу саме MTX в осіб з активним ПсА або псоріазом. НПЗП можна використовувати замість MTX після розгляду вірогідних протипоказань та оцінки профілів побічних реакцій у хворих без ознак тяжких ПсА або псоріазу, а також у пацієнтів без ризику розвитку кардіо- та нефротоксичних ефектів НПЗП.

Активний ПсА незважаючи на лікування оральними препаратами базисної терапії

У пацієнтів, в яких зберігається активність ПсА незважаючи на терапію препаратами базисного ряду (MTX, ССЗ, ЛЕФ, ЦСА), необхідно розглянути перехід на іФНП або іІЛ-17, або іІЛ-12/23, а не зміну базисного медикаменту на інший (рис. 2). Але для хворих, що віддають перевагу оральному лікуванню, або тих, хто не має ознак тяжких ПсА чи псоріазу, можна використовувати інший базисний препарат, а не іФНП, іІЛ-17 або іІЛ-12/23. Також

слід зауважити, що інший базисний засіб (MTX, ССЗ, ЛЕФ, ЦСА) застосовують у разі наявності протипоказань до біологічних препаратів.

Як вказувалося вище, серед біологічних медикаментів насамперед слід надавати перевагу іФНП на протипоказаннями до іФНП або тяжким псоріазом можна застосовувати іІЛ-12/23, іІЛ-17, абатацепт чи тофацитиніб. При порівнянні ефективності іІЛ-17 виявилася вищою, ніж іІЛ-12/23, абатацепту або тофацитинібу, а іІЛ-12/23 продемонстрували кращий результат лікування, ніж абатацепт або тофацитиніб [31]. Тофацитиніб можна використовувати замість іФНП у пацієнтів, що віддають перевагу оральній формі лікувального засобу, та тих, хто не має тжкого псоріазу [32].

Перехід на інший базисний препарат є кращою стратегією, ніж додавання медикаменту тієї самої групи до поточної терапії (за винятком апреміласту). Додавання іншого базисного засобу до поточного лікування можна розглядати тоді, коли пацієнт виявив часткову відповідь на дану терапію оральним базисним агентом. Рекомендується додати апреміласт до поточного лікування базисними засобами,

Табл. 3. Критерії тяжких ПсА та псоріазу

Тяжкий ПсА	Тяжкий псоріаз
- Ерозивна хвороба - Підвищені рівні запальних маркерів, таких як ШОЕ та СРБ, що зумовлені ПсА - Незворотні ураження суглобів, що порушують функцію - Високоактивне захворювання, яке викликає серйозне зниження якості життя - Активне запалення на багатьох ділянках, зокрема дактиліт/ентезит - Обмеження функції на декількох ділянках - Швидкопрогресуюча хвороба	- PASI >12 - BSA >5-10% - Значне ураження окремих зон (обличчя, кисті, ступні, нігті, складки, скальп), де тяжкість захворювання спричиняє суттєве зниження функції та якості життя - Порушення фізичного здоров'я чи психичного стану служить підставою для визначення середнього або тяжкого ступеня тяжкості псоріазу незважаючи на невелику площу ураження шкіри псоріазом

Табл. 4. Фармакологічні, нефармакологічні та симптоматичні методи лікування ПсА

Нефармакологічне лікування	Фізіотерапія, трудотерапія, відмова від куріння, втрата ваги, масаж, фізичні вправи
Симптоматична терапія	НПЗП, ГК, локальні ін'єкції ГК
Базисна терапія та малі молекули	Метотрексат, сульфасалазин, циклоспорин, лефлуномід, апреміласт
іФНП	Етанерцепт, інфліксимаб, адаліумаб, голіумаб, цетролізумаб
іІЛ-12/23	Уstekinumab
іІЛ-17	Secukinumab, ixekizumab, brodalumab
CTLA4-Ig	Абатацепт
Інгібітори янус-кінази	Тофацитиніб

ніж перейти тільки на прийом апреміласту, оскільки більшість доказів переваг терапії апреміласту стосується його комбінованого застосування із препаратами базисного ряду (МТХ, ССЗ, ЛЕФ) [33]. Перехід на апреміласт можна розглядати на протипоказу комбінованому лікуванню, лише коли пацієнт має значні побічні ефекти внаслідок поточної терапії базисними ліками (МТХ, ССЗ, ЛЕФ, ЦСА).

Цікаво, що біологічна монотерапія вважається ефективнішою, ніж комбіноване використання МТХ та біологічних агентів. При переході лише на біологічний препарат слід зупинити прийом базисних засобів, що є обґрунтованим варіантом лікування і залежить від уподобань пацієнтів та медичних працівників [34]. Біологічний агент у комбінації з МТХ можна застосовувати замість біологічної монотерапії, якщо пацієнт має тяжкий псоріаз, часткову відповідь на поточне лікування МТХ чи супутній увеїт (оскільки він добре реагує саме на МТХ), або у хворих, які отримують лікування іФНП, особливо інфліксимабом і адалимумабом, для потенційної затримки або запобігання утворенню антитіл.

Активний ПсА незважаючи на застосування іФНП у режимі монотерапії або в комбінованому лікуванні

У пацієнтів з активним ПсА, незважаючи на монотерапію біологічним агентом іФНП, слід розглянути перехід на інший іФНП, а не на іЛ-12/23, іЛ-17, абатацепт або тофацитиніб, додавання МТХ до поточної іФНП (рис. 3). У разі повної відсутності клінічного ефекту від попереднього іФНП або наявності значних побічних реакцій рекомендоване лікування іЛ-12/23, іЛ-17, абатацептом або тофацитинібом замість монотерапії іншим іФНП [35]. Абатацепт можна використовувати замість іФНП у пацієнтів із рецидивуючою або серйозною інфекцією за відсутності тяжкого псоріазу, виходячи з даних зменшення кількості інфекцій на тлі прийому абатацепту порівняно з іФНП у популяції хворих на ревматоїдний артрит [36]. Якщо пацієнт надає перевагу оральній терапії, лікар може призначати тофацитиніб.

В осіб з активним ПсА, незважаючи на терапію іФНП, другою лінією терапії є насамперед іЛ-17, а не іЛ-12/23, абатацепт або тофацитиніб. Серед перелічених груп препаратів іЛ-12/23, своєю чергою, ефективніші, ніж абатацепт або тофацитиніб. іЛ-12/23 можна розглядати замість іЛ-17, якщо пацієнт має ЗЗК або бажає рідше вводити лікарський засіб. Можливе застосування абатацепту замість іЛ-17 або іЛ-12/23 в осіб із рецидивуючою чи серйозною інфекцією. Тофацитиніб можна розглядати замість біологічного препарату іЛ-17 або іЛ-12/23 у хворих, які віддають перевагу оральному лікуванню або мають історію рецидивуючих чи тяжких інфекцій, спричинених *Candida* [37]. Для кожного біологічного агента (іФНП, іЛ-12/23і або іЛ-17) монотерапія вважається доцільнішою, аніж поєднання з МТХ. Комбіноване використання біологічного агента з МТХ можливе замість біологічної монотерапії за наявності тяжкого псоріазу, часткової відповіді на поточне лікування МТХ, увеїту, а також якщо застосовуваним біологічним іФНП

є інфліксимаб або адалимумаб (для запобігання імуногенності) [38].

За обставин, якщо для лікування ПсА використовують комбінацію іФНП і МТХ, але зберігається активний ПсА, рекомендується перехід на інший іФНП із МТХ, аніж монотерапія іншим іФНП. Продовження лікування МТХ під час прийому іФНП було визнане корисним, оскільки біологічні препарати можуть мати стійкішу ефективність при застосуванні в комбінації з МТХ [39]. Стратегія монотерапії іншим біологічним засобом іФНП можлива тоді, коли пацієнт має побічні ефекти, пов'язані з МТХ, якщо він вважає за краще отримувати меншу кількість ліків або сприймає лікування МТХ як тягар. Комбіноване лікування іЛ-12/23 або іЛ-17 із МТХ не рекомендується, бо монотерапія цими агентами вважається більш дієвою. Натомість, якщо на тлі терапії іЛ-17 або іЛ-12/23 спостерігається частковий ефект, або пацієнт має супутній увеїт,

можливо розглянути комбіноване застосування цих препаратів з МТХ [40].

У пацієнтів із ПсА, в яких зберігається активність незважаючи на лікування іЛ-17, рекомендується перейти на іФНП (рис. 4). При цьому недоречно призначати іЛ-12/23, додавати МТХ до використання іЛ-17 або застосувати інший іЛ-17 [40]. Перехід на іЛ-12/23 вважається ефективнішим, ніж додавання МТХ до іЛ-17 чи перехід на інший іЛ-17. Якщо пацієнт має тяжкий псоріаз і протипоказання до терапії іФНП, іЛ-17 слід замінити на іЛ-12/23 [41].

Інший біологічний іЛ-17 можна призначати замість переходу на іФНП або іЛ-12/23, якщо пацієнт має вторинну неефективність при використанні сучасного біологічного лікування, тяжкий псоріаз чи протипоказання до прийому іФНП [42]. МТХ може бути доданий до поточної терапії іЛ-17 замість переходу на іФНП або іЛ-12/23 у пацієнтів, що мали часткову реакцію на іЛ-17, яким вже лікувалися [42].

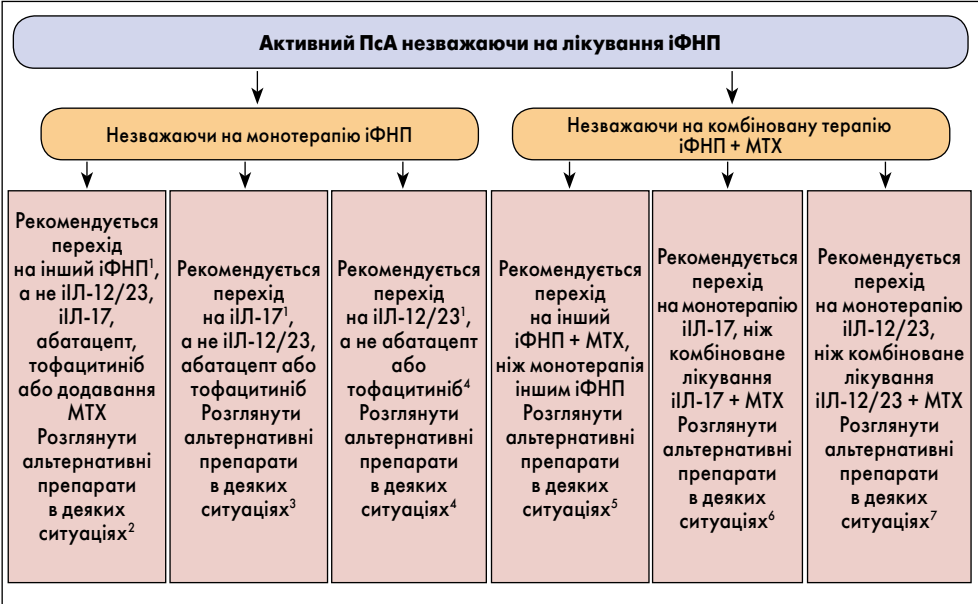


Рис. 3. Активний ПсА незважаючи лікування іФНП у режимі монотерапії або в комбінованому лікуванні

Примітки:
¹ Монотерапія біологічними препаратами вважається доцільнішою, аніж комбіноване застосування біологічного засобу і МТХ.
² Можуть розглядатися альтернативні ліки, якщо у пацієнта не було відповіді на лікування іФНП (іЛ-17 або іЛ-12/23, абатацепт або тофацитиніб); якщо хворий мав іФНП-асоційовані серйозні побічні ефекти (іЛ-17 або іЛ-12/23, абатацепт або тофацитиніб); якщо пацієнт мав часткову відповідь на лікування іФНП, особливо за імуногенності (додати МТХ); надає перевагу оральній терапії (тофацитиніб); має тяжкий псоріаз (іЛ-17); віддає перевагу рідкому введенню препарату (іЛ-12/23).
³ Можна розглядати альтернативні препарати, якщо пацієнт має ЗЗК (іЛ-12/23, тофацитиніб); надає перевагу доведеному введенню ліків (абатацепт); має рецидивуючі або серйозні інфекції (абатацепт); віддає перевагу оральній терапії (тофацитиніб); має в анамнезі кандидозну інфекцію (тофацитиніб); надає перевагу рідкому введенню засобу (іЛ-12/23).
⁴ Можна розглядати альтернативні засоби, якщо пацієнт надає перевагу доведеному введенню (абатацепт); має рецидивуючі або серйозні інфекції (абатацепт); надає перевагу оральній терапії (тофацитиніб).
⁵ Можна розглядати монотерапію іФНП, якщо у пацієнта розвинулися МТХ-асоційовані побічні дії та якщо той надає перевагу меншій кількості медикаментів.
⁶ Комбінація таких препаратів, як іЛ-17 + МТХ може розглядатися, якщо пацієнт мав частковий ефект на терапію або страждає на увеїт.
⁷ Комбінація таких препаратів, як іЛ-12/23 + МТХ може розглядатися, якщо пацієнт мав частковий ефект на терапію або страждає на увеїт.
Адаптовано за Barker J. et al. Br J Dermatol, 2011.

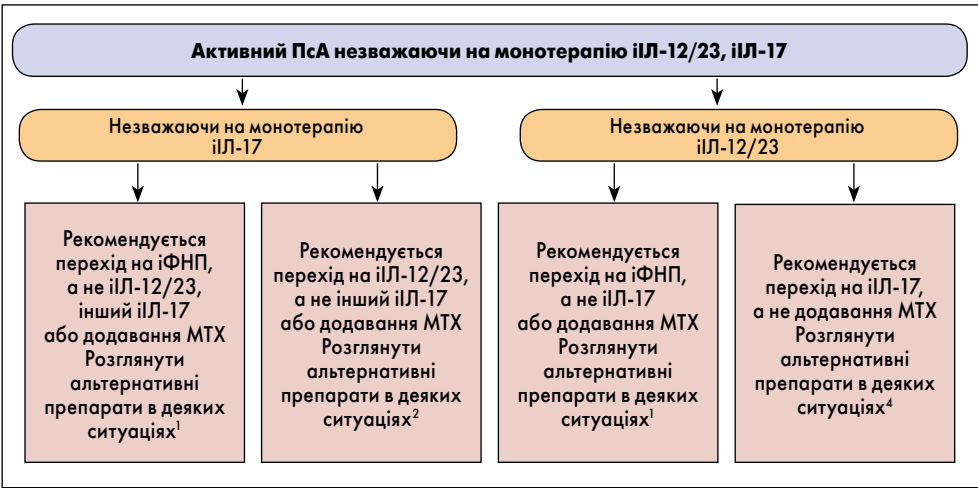


Рис. 4. Активний ПсА незважаючи на монотерапію іЛ-12/23 та іЛ-17

Примітки:
¹ Можна розглядати альтернативні препарати: якщо пацієнт має протипоказання до лікування іФНП, рекомендується перехід до іЛ-12/23, іншого іЛ-17 або додати МТХ; якщо у пацієнта недостатня відповідь на лікування іЛ-17 (ініціальна хороша відповідь, але недостатня ефективність лікування надалі) – перейти на інший іЛ-17; тяжкий псоріаз – інший іЛ-17; має частковий ефект на поточну терапію іЛ-17 – додати МТХ; бажає рідшого введення препарату – перехід до іЛ-12/23.
² Можна розглядати альтернативні засоби, якщо у пацієнта недостатня відповідь на лікування поточним іЛ-17 – перейти на інший іЛ-17; тяжкий псоріаз – інший іЛ-17; має частковий ефект від поточної терапії іЛ-17 – додати МТХ.
³ Можна розглядати альтернативні препарати, якщо пацієнт має протипоказання до лікування іФНП (застійна серцева недостатність, попередні серйозні інфекції, рецидивуючі інфекції або демієлінізуюча хвороба) – рекомендується перехід до іЛ-17 або додавання МТХ; за тяжкого псоріазу та відсутності відповіді на поточну терапію – інший іЛ-17 або додавання МТХ.
⁴ Можна розглядати додавання МТХ до поточної терапії при недостатньому ефекті від попереднього лікування.
Адаптовано за Barker J. et al. Br J Dermatol, 2011.

Активний ПсА незважаючи на монотерапію іЛ-12/23

У пацієнтів із активним ПсА, незважаючи на лікування іЛ-12/23, рекомендується перейти на іФНП (рис. 4). Додавання МТХ до поточного режиму або перехід на іЛ-17 вважається менш ефективним. Переведення на іЛ-17 є кращою стратегією, ніж додавання МТХ до існуючої терапії [43]. Лікування може бути замінено на іЛ-17 замість іФНП, якщо хворий має тяжкий псоріаз або протипоказання до іФНП [42]. Ймовірно додавання МТХ до поточної біологічної терапії іЛ-12/23 замість переходу на іФНП або іЛ-17 у пацієнтів із частковою реакцією на це лікування; МТХ також можна додати до сучасної біологічної терапії іЛ-12/23 замість переведення на іФНП за наявності протипоказань [20].

Терапія treat-to-target

У пацієнтів з активним ПсА рекомендується застосовувати відому стратегію treat-to-target (T2T) – лікування до досягнення мети. Відмова від даної стратегії можлива у хворих, в яких виникають занепокоєння, пов'язані з посиленням та виникненням несприятливих і побічних подій, витратами на терапію, а також за неможливості контролю використання біологічних агентів.

Активний ПсА зі спондилітом/осьовим ураженням незважаючи на лікування НПЗП

Базисні пероральні препарати, на жаль, є неефективними при аксіальній формі ПсА [44]. У пацієнтів з активним осьовим ПсА, незважаючи на лікування НПЗП, рекомендується проводити терапію іФНП, препаратами наступної лінії є іЛ-17, а далі – іЛ-12/23. іЛ-17 можна використовувати замість іФНП, якщо пацієнт має тяжкий псоріаз або протипоказання до лікування іФНП. іЛ-12/23 є найменш ефективними медикаментами у цій клінічній ситуації, оскільки результати трьох рандомізованих досліджень із застосуванням устекінумабу демонструють відсутність досягнення первинних та вторинних кінцевих точок [45-47].

Активний ПсА з переважанням ентезитів у хворих, які не отримували лікування або застосовували базисні пероральні препарати без ефекту

У пацієнтів з ентезитами, що не отримували лікування, як препарати першої лінії рекомендується використовувати біологічні агенти іФНП [48]. В осіб з активним ПсА з ентезитами, незважаючи на лікування базисними пероральними препаратами (які застосовували у клінічних ситуаціях для інших проявів ПсА), доцільно перейти на іФНП, іЛ-17 або іЛ-12/23, а не інший медикамент даної групи. Зазвичай іФНП є препаратами першої лінії, іЛ-17 – другої, іЛ-12/23 – третьої [48]. Якщо пацієнт має тяжкий псоріаз і протипоказання до використання іФНП, слід почати лікування іЛ-17. Якщо хворий надає перевагу менш частому введенню препарату та має ЗЗК, засобом вибору є іЛ-12/23. Апреміласт можна застосовувати замість іФНП, якщо пацієнт віддає перевагу оральній терапії або має протипоказання до іФНП [33]. Пероральні НПЗП за своєю ефективністю при ентезитах в осіб із ПсА превалюють над базисними

Закінчення на наступній стор.

Початок на стор. 29

пероральними агентами і можуть бути призначені, якщо у пацієнта немає серцево-судинних патологій, виразкової хвороби, захворювання нирок (чи порушення функції) або ж тяжких псоріазу та ПсА. Тофацитиніб ефективніший для лікування ПсА з переважанням ентезитів, ніж апреміласт [37]. Останній може мати переваги у пацієнтів із рецидивуючими інфекціями.

Активний ПсА у пацієнтів із супутнім активним ЗЗК

В осіб з активним ПсА із супутнім активним ЗЗК, що не отримували лікування на попередніх етапах, препаратами вибору є іФНП (за виключенням етанерцепту, який є біологічною молекулою розчинних рецепторів та не виявляє ефективності в даній клінічній ситуації). Базисні пероральні препарати можна використовувати у пацієнтів без тяжкого ПсА, які надають перевагу оральній терапії або мають протипоказання до біологічного лікування іФНП [49].

У пацієнтів з активним ПсА із коморбідним активним ЗЗК, незважаючи на застосування базисних препаратів, засобами вибору є моноклональні антитіла до ФНП або іІЛ-12/23. Причому перевагу слід віддавати моноклональним антитілами до ФНП- α , а не розчинному рецептору ФНП- α (етанерцепту). Моноклональні антитіла до ФНП- α вважаються ефективнішими, ніж іІЛ-12/23. Останні можна використовувати замість моноклональних антитіл до ФНП у хворих із протипоказаннями до іФНП або тих, хто надає перевагу менш частому введенню препарату [50].

Активний ПсА із супутніми захворюваннями

Активний ПсА у хворих на цукровий діабет, які не отримували базисну пероральну терапію або біологічні агенти. В осіб з активним ПсА із супутнім цукровим діабетом, які не отримували базисне пероральне (МТХ, ЛЕФ, ССЗ, ЦСА) або біологічне лікування, рекомендується стартове призначення препаратів базисного ряду, за виключенням МТХ, а не біологічні агенти. Це через занепокоєння щодо вищої поширеності жирової хвороби печінки та високої гепатотоксичності МТХ і біологічних агентів у цієї групи пацієнтів [51, 52]. іФНП може бути використаний замість базисної пероральної терапії при тяжких ПсА чи псоріазі або добре контрольованому цукровому діабеті (тобто з потенційно меншим ризиком інфекцій).

Активний ПсА в осіб із тяжкими інфекціями, які не отримували терапію базисними пероральними або біологічними агентами. Препаратами першої лінії у пацієнтів з активним ПсА та тяжкими інфекціями, які не застосовували попередню терапію базисними пероральними або біологічними засобами, є базисні медикаменти, а не іФНП, оскільки серйозні інфекції є абсолютним протипоказанням для використання іФНП. Можна розглянути такі біологічні агенти, як іІЛ-12/23 або іІЛ-17.

Проведення щеплень живими або інактивованими вакцинами пацієнтам з активним ПсА під час біологічного лікування

За рекомендаціями Центрів із контролю та профілактики захворювань

в осіб з активним ПсА, доцільно розпочати застосування біологічних агентів і вакцинувати вбитими інактивованими вакцинами, як зазначено на підставі віку хворого, статі та історії імунізації, і не затримувати лікування. За необхідності щеплення живою ослабленою вакциною рекомендовано відстрочити початок біологічної терапії у пацієнтів з активним ПсА. Якщо прояви ПсА є тяжкими, і затримка початку біологічного лікування є небажаною, можна розглянути початок терапії та введення живих ослаблених вакцин одночасно.

Рекомендації щодо немедикаментозних інтервенцій у пацієнтів з активним ПсА незалежно від фармакотерапії

Пацієнтам з активним ПсА рекомендуються певні фізичні вправи або їхня комбінація, фізіотерапія, професійна терапія, масаж та акупунктура. Вправи з малим (наприклад, тай-чи, йога, плавання) та високим ударним навантаженням (наприклад, біг) треба обмежити. Останні можна виконувати замість вправ із низьким ударним навантаженням хворим, які надають перевагу першим і не мають до них протипоказань. Клініцисти повинні заохочувати хворих кинути курити, пропонуючи різні засоби, через продемонстровану ефективність позбавлення цієї звички в рандомізованих дослідженнях [53, 54]. В осіб із ПсА, які мають надлишкову вагу або ожиріння, рекомендується зменшити масу тіла, щоб потенційно збільшити фармакологічну реакцію лікарських засобів.

Висновки

Метою рекомендацій ACR/NFP-2018 стосовно лікування ПсА є надання медичним працівникам допомоги в менеджменті та оптимізації терапії у своїх пацієнтів. ПсА є гетерогенним і багатогранним запальним захворюванням, яке має різні клінічні особливості (периферичний артрит, псоріаз, ураження нігтів, ентезит, дактиліт, аксіальна хвороба), котрі потребують певного диференційного та поетапного підходу до лікування. Незважаючи на збільшення кількості нових методів терапії для ПсА, показник доказової ефективності для прийняття рішень щодо лікування залишається обмеженим. Рекомендації оновлюватимуться, коли з'являться нові дані порівняльних досліджень.

Література

- Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview // Am J Manag Care. — 2016. — 22 (8 Suppl): s216-224.
- Ogdie A., Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis // Rheum Dis Clin North Am. — 2015. — 41. — P. 545-568.
- Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic arthritis // N Engl J Med. — 2017. — 376. — P. 2095-2096.
- Adams R., Walsh C., Veale D., Bresnihan B., Fitz-Gerald O., Barry M. Understanding the relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and disease activity in inflammatory arthritis // Pharmacoeconomics. — 2010. — 28 (6). — P. 477-487.
- Singh J.A., Strand V. Health care utilization in patients with spondyloarthropathies // Rheumatology (Oxford). — 2009. — 48 (3). — P. 27.
- Cresswell L., Chandran V., Farewell V.T., Gladman D.D. Inflammation in an individual joint predicts damage to that joint in psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. — 2011. — 70 (2). — P. 305-308.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. — 2006. — 54 (8). — P. 2665-2673.
- Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Яременко К.М. Можливості об'єктивізації активності запально-деструктивного процесу при псоріатичному артриті // Український ревматологічний журнал. — 2011. — 46 (4). — С. 1-7.
- Felson D.T., Andersen J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of

improvement in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995. — 38 (6). — P. 727-735.

- Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., Soriano E.R., Acosta-Felquer M.L., Armstrong A.W. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (5). — P. 1060-1071.
- Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cuto-lo M., Dougados M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // Ann Rheum Dis. — 2016. — 75 (3). — P. 499-510.
- Feldman S.R. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials // J Dermatol Treat. — 2004. — 15 (1). — P. 27-29.
- Gladman D.D. Early psoriatic arthritis // Rheum Dis Clin North Am. — 2012. — 38 (2). — P. 373-386.
- Яременко О.Б., Федьков Д.Л. Ефективність і переносимість базисної терапії псоріатичного артриту із застосуванням лефлуноміду // Український ревматологічний журнал. — 2011. — 45 (3). — С. 21-26.
- Baranaukaite A., Raffayova H., Kungurov N.V., Kubanova A., Venalis A., Helmle L. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study // Ann Rheum Dis. — 2012. — 71 (4). — P. 541-548.
- Heiberg M.S., Kaufmann C., Rodevand E., Mikelsen K., Koldingsnes W., Mowinkel P. et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study // Ann Rheum Dis. — 2007. — 66. — P. 1038-1042.
- Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Gladman D.D. Tumour necrosis factor a blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. — 2014. — 73 (6). — P. 1007-1011.
- Barker J., Hoffmann M., Wozel G. et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1) // Br J Dermatol. — 2011. — 165. — P. 1109-1117.
- Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION) // Br J Dermatol. — 2008. — 158 (3). — P. 558-566.
- Kingsley G.H., Kowalczyk A., Taylor H. et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis // Rheumatology (Oxford). — 2012. — 51 (8). — P. 1368-1377.
- Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial // J Rheumatol. — 1995. — 22. — P. 894-898.
- Combe B., Goupille P., Kuntz J.L., Tebib J., Liote F., Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study // Br J Rheumatol. — 1996. — 35. — P. 664-668.
- Farr M., Kitis G.D., Waterhouse L., Jubb R., Felix-Davies D., Bacon P.A. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study // Br J Rheumatol. — 1990. — 29. — P. 46-49.
- Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005. — 52. — P. 3279-3289.
- Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A., Perdok R.J., Sasso E., Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial // Ann Rheum Dis. — 2007. — 66 (2). — P. 163-168.
- Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // Arthritis Rheum. — 2004. — 50. — P. 2264-2272.
- Mease P.J., Woolley J.M., Singh A., Tsuji W., Dunn M., Chiou C.F. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis // J Rheumatol. — 2010. — 37 (6). — P. 1221-1227.
- Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., VanderSoep A., Finck B., Burge D.J. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial // Lancet. — 2000. — 356 (9227). — P. 385-390.
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. 2018 American College of Rheumatology / National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis // Arthritis & Rheumatology, 2018. — P. 1-28.
- Lubrano E., Sciffignano S., Perrotta F.M. Abatacept for the treatment of psoriatic arthritis // Expert Rev Clin Immunol. — 201. — 14 (11). — P. 899-905.
- Lubrano E., Perrotta F.M. The role of IL-17 in the treatment of psoriatic arthritis. Exper // Rev Clin Immunol. — 2017. — 13 (8). — P. 815-821.
- Gladman D., Rigby W., Azevedo V.F. et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors // N Engl J Med. — 2017. — 377 (16). — P. 1525-1536.
- Metz S., Tomassian C., Messiah R., Gettas T., Chen C., Quismorio A. Combination Therapy of Apremilast and Biologic Agent as a Safe Option of Psoriatic Arthritis and Psoriasis // Curr Rheumatol Rev, 2018 [Epub ahead of print].

- Krajewska-Wlodarczyk M., Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Wojtkiewicz M., Wojtkiewicz J. Effect of Methotrexate in the Treatment of Distal Interphalangeal Joint Extensor Tendon Enthesopathy in Patients with Nail Psoriasis // J Clin Med. — 2018. — 7 (12). — pii: E546.
- D'Angelo S., Tramontano G., Gilio M., Leccese P., Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders // Open Access Rheumatol. — 2017. — 9. — P. 21-28.
- Yun H., Xie F., Delzell E. et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (1). — P. 56-66.
- Berekmeri A., Mahmood F., Wittmann M., Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis // Expert Rev Clin Immunol. — 2018. — 14 (9). — P. 719-730.
- Elmamoun M., Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis // Drugs. — 2018. — 78 (6). — P. 611-619.
- Favalli E.G., Selmi C., Becciolini A. et al. Eight-year retention rate of first-line tumor necrosis factor inhibitors in spondyloarthritis: a multicenter retrospective analysis // Arthritis Care Res (Hoboken) — 2017. — 69. — P. 867-874.
- Ritchlin C.T., Krueger J.G. New Therapies for Psoriasis and Psoriatic Arthritis // Curr Opin Rheumatol. — 2016. — 28 (3). — P. 204-210.
- Boutet M.A., Nerviani A., Afflitto G.G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints // Int J Mol Sci. — 2018. — 19 (2). — P. 530.
- Wang E.A., Suzuki E., Maverakis E., Adamopoulos I.E. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis // Eur J Rheumatol. — 2017. — 4 (4). — P. 272-277.
- Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // Ann Rheum Dis. — 2014. — 73 (6). — P. 990-999.
- Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A. et al. American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (2). — P. 282-298.
- Janssen Research & Development, LLC, sponsor. An efficacy and safety study of ustekinumab in participants with active nonradiographic axial spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02407223; 2017.
- Janssen Research & Development, LLC, sponsor. A study to evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of anti-TNF-a naive participants with active radiographic axial spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02437162; 2018.
- Janssen Research & Development, LLC, sponsor. A study to evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of anti-TNF refractory participants with active radiographic axial spondyloarthritis. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02438787; 2018.
- Sakkas L.I., Alexiou I., Simopoulou T., Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis // Semin Arthritis Rheum. — 2013. — 43 (3). — P. 325-334.
- Cohen B.L., Sachar D.B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease // BMJ. — 2017. — 357: j2505.
- Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S. et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial // Gut. — 2012. — 61 (12). — P. 1693-700.
- Maybury C.M., Jabbar-Lopez Z.K., Wong T., Dhillion A.P., Barker J.N., Smith C.H. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies // Br J Dermatol. — 2014. — 171 (1). — P. 17-29.
- Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // J Hepatol. — 2009. — 51 (4). — P. 778-786.
- Головач І.Ю. Значення курення в розвитку псоріатичного артрита і псоріаза // Боль. Сυσтавы. Позвоночник. — 2016. — 3 (23). — С. 42-48.
- Taylor G., McNeill A., Girling A., Farley A., Lindson-Hawley N., Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2014. — 348: g1151.
- Coates L.C., Fransen J., Helliwell P.S. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment // Ann Rheum Dis. — 2010. — 69 (1). — P. 48-53.
- Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score // Ann Rheum Dis. — 2016. — 75 (5): 811-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507.
- Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68 (5). — P. 1060-1071.

Реалії сучасної ревматології: озгляд основних аспектів науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України

28-29 листопада 2018 р. у Києві відбулася конференція «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування». У межах наукового заходу було розглянуто найактуальніші питання діагностично-лікувальних можливостей сучасної вітчизняної ревматології з урахуванням міжнародних стандартів терапії системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ). Також у конференції взяли участь відомі італійські ревматологи, які поділилися своїм досвідом лікування ревматичних патологій з українськими колегами.

Відкриття конференції розпочалося зі вступного слова президента Асоціації ревматологів України, академіка НАМН України, директора ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Володимира Миколайовича Коваленка. Спікер акцентував увагу слухачів на актуальності проблеми ревматоїдного артриту (РА) та інших запальних захворювань опорно-рухового апарату як серед дорослого населення, так і серед дітей. Безумовно, РА є міждисциплінарною проблемою, але з урахуванням сучасного реформування системи охорони здоров'я перший контакт із такими пацієнтами найчастіше мають саме сімейні лікарі. При цьому дуже важливо забезпечити своєчасне встановлення правильного діагнозу та спрямування до ревматолога з наступним призначенням адекватної терапії, яка має вищу ефективність саме на ранніх стадіях захворювання.

У своїй доповіді Володимир Миколайович розглянув питання менеджменту персоніфікованого лікування РА. Персоналізована медицина, на відміну від доказової, враховує індивідуальні особливості перебігу захворювання кожного конкретного пацієнта, спосіб життя, коморбідність, наявність факторів ризику, вплив навколишнього середовища тощо. Так, у 2011 р. було створено Європейську асоціацію прогностичної, превентивної та персоналізованої медицини (ЕРМА), метою якої є координація та адаптація наявних стандартів діагностики й терапії різних захворювань, враховуючи персоніфікований підхід.

Зокрема, під час лікування РА важливо дотримуватися наступних принципів:

- формування оптимального комплаєнсу між лікарем та пацієнтом, що забезпечить високу прихильність до призначеної терапії;
- використання тих чи інших методів лікування має базуватися на оцінці активності захворювання та інших факторів (коморбідність, безпека медикаментів тощо);
- терапія повинна бути спрямована на досягнення тривалої ремісії та низької активності хвороби у кожного пацієнта;
- адекватне забезпечення етапності лікування між первинною і вторинною ланками системи охорони здоров'я;
- моніторинг стану хворого після початку терапії слід проводити кожні 1-3 місяці; за відсутності покращення протягом 3 місяців від початку лікування або недосягнення ремісії захворювання протягом 6 місяців схему варто переглянути.

Сьогодні в терапії РА використовують наступні групи медикаментів: синтетичні — метотрексат (MTX), лефлуномід, сульфасалазин, азатіоприн, глюкокортикоїди (ГК); біологічні (інгібітори фактора некрозу пухлин [ФНП]) — інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб і т.д.; інгібітори янус-кіназ — тофацитиніб. При цьому MTX був і є лікарським засобом першої лінії лікування РА. MTX застосовують як монотерапію або у комбінації з імунобіологічними препаратами (ІБП). Крім того, лікування MTX має доведену довгострокову клінічну та рентгенографічну ефективність при РА, а також хороший профіль безпеки. Тому оптимальні дози MTX є основою терапії РА.

Що стосується ГК, їхня роль у лікуванні РА та інших СЗСТ залишається актуальною. Так, внаслідок декількох клінічних досліджень було виявлено хворобомодифікувальні властивості ГК, що дає їм можливість входити до складу базової терапії ревматичних захворювань (Jong P.H.P. et al., 2013).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Микола Адамович Станіславчук охарактеризував проблему РА із системними проявами. За даними літератури, частота системних проявів у хворих на РА коливається від 20 до 100% (Koogan G. et al., 2007). Водночас на сьогодні відсутня єдина класифікація, які саме клінічні симптоми слід вважати системними ознаками РА. Відсутні також загальноприйняті рекомендації стосовно лікування таких пацієнтів. Не виключено, що в розвитку

позасуглобових проявів РА має місце генетична схильність. Так, з експресією генів HLA-DRB1 асоціюється синдром Фелті, а з геном HLA-C — ревматоїдний васкуліт (Turesson C. et al., 2006).

Одним із найнебезпечніших позасуглобових симптомів є васкуліт, який зустрічається в 20% осіб із РА і асоціюється з високим рівнем смертності (Marcia M.G. et al., 2006). Нерідко з'являються складнощі у диференційній діагностиці васкуліту дрібних судин легень із пульмонітом, що може бути індукований прийомом MTX. При істинному РА-асоційованому пульмоніті (легеневому васкуліті) ефективним є призначення пульс-терапії метилпреднізолоном у поєднанні з циклоспорином або циклофосфамідом (Alessia A. et al., 2017). Після пульс-терапії циклофосфамід призначають по 500 мг раз на два тижні протягом трьох місяців (Maher L. et al., 2017).

Частим позасуглобовим проявом РА є ревматоїдні вузлики (у 15% пацієнтів), які слід відрізнити від MTX-індукованого нодульозу (8-12% усіх хворих, що приймають MTX). В останньому випадку відміна MTX не обов'язкова. При цьому ефективним є додаткове призначення колхіцину, внаслідок чого редукція MTX-індукованого нодульозу настає протягом 3-6 місяців (Motegi S. et al., 2013; Ota M. et al., 2015).

Як маніфестація системних проявів РА може розвинути синдром Фелті, тобто РА в поєднанні зі спленомегалією та лейкопенією. Часто такий стан асоціюється з анемією, тромбоцитопенією, васкулітом і ускладнюється інфекційним процесом або лімфопроліферативною патологією. При нейтропенії та тромбоцитопенії ефективним може бути застосування MTX у дозі 15-20 мг на тиждень.

На додачу, досить поширеним при РА є ураження нирок (50-60% випадків), яке часто носить ятрогенний характер як наслідок лікування основного захворювання. Так, гострий чи хронічний інтерстиційний нефрит — побічний ефект при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і пеніциламину (Lewandowski B. et al., 2004).

Також розрізняють очні позасуглобові прояви РА, до яких належать сухий кератокон'юктивіт, склерит, іридоцикліт, увеїт (Vignesh A. et al., 2015). Склерит є прогностично несприятливим фактором при РА, оскільки зумовлює вдвічі вищу смертність у таких пацієнтів. Разом із тим відомо, що застосування біологічної терапії (анти-ФНП, анти-В-клітинних, антиінтерлейкінових препаратів) сприяє нівелюванню цієї різниці (Wendy M. et al., 2018). Слід наголосити і на тому, що єдиним лікарським засобом, схваленим Управлінням із контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для місцевого лікування увеїту та епісклериту в пацієнтів із РА є циклоспорин А, який можна використовувати у вигляді крапель (Akintayo R. et al., 2018).

Старший науковий співробітник відділу некоронарених захворювань серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, кандидат медичних наук Олена Олексіївна Гармш проаналізувала можливості ГК-терапії при РА з позицій міжнародних рекомендацій та реальної клінічної практики. На думку доповідача, запорукою успішного лікування РА є дотримання раціонального балансу в призначенні ГК та інших базових препаратів. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR, 2015), оптимальним є застосування низьких доз ГК (≤ 10 мг/добу) коротким курсом у пацієнтів із РА, в яких зберігається помірна чи висока активність захворювання або спостерігається його загострення на тлі прийому хворобомодифікувальних препаратів (ХМП).

Водночас, відповідно до рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (EULAR), низькі дози ГК ($\leq 7,5$ мг на добу), розглядаються як частина ініціальної лікувальної стратегії в комбінації з іншими ХМП протягом перших 6 місяців після встановлення діагнозу РА. Монотерапія ГК не рекомендована і може застосовуватися тільки у разі непереносимості всіх ХМП (Smolen J.S. et al., 2014).

Системне застосування ГК має симптоматичний і структурно-модифікувальний ефект, тому парентеральне (внутрішньом'язове) введення метилпреднізолону ацетату в дозі 40-120 мг схвалене FDA для лікування СЗСТ. Із метою зменшення локальних симптомів запалення ГК можна використовувати внутрішньосуглобово. В пацієнта у стійкій ремісії можливе одночасне зниження дози як ГК, так і ІБП (Combe B. et al., 2016).

Також результати довготривалого дослідження ESPOIR (період спостереження — 7 років) підтвердили, що пацієнтам із нещодавно встановленим діагнозом РА разом із ХМП слід призначати ГК у найнижчій дозі та на максимально короткий термін (Roubile C. et al., 2017). Невможливість відмінити ГК через півроку від початку використання свідчить про неефективність ХМП і необхідність модифікації призначеної терапії.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко представив доповідь «Системний червоний вовчак: що нового?». Згідно з даними Центрів із контролю та профілактики захворювань у США (CDC), найвищі показники поширеності й захворюваності на системний червоний вовчак (СЧВ) характерні для представників негроїдної раси, а найнижчі — європеїдної. При цьому співвідношення частоти захворюваності між жінками та чоловіками становить 9:1 (Lim S.S. et al., 2014; Somers E.C. et al., 2014; Izmirly P.M. et al., 2017).

В американському когортному дослідженні PROFILE (n=568) частота виявлення загальновідомих клінічних ознак СЧВ (артрити, цитопенії, шкірні прояви) практично не відрізнялася серед різних етнічних груп (Alarcon G.S. et al., 2002). Проте для пацієнтів європеїдної раси притаманна нижча активність захворювання і повільніше залучення внутрішніх органів у патологічний процес, ніж для представників інших етнічних груп (Gonzales L.A. et al., 2013).

Цікаво, що при ретроспективному аналізі результатів визначення автоантитіл у військовослужбовців США (n=130) було встановлено, що від 40 до 70% пацієнтів із СЧВ мають підвищені титри антинуклеарних антитіл (анти-Sm та анти-нДНК) приблизно за 5 років до маніфестації хвороби (Arbuckle M.R. et al., 2003).

Сьогодні для постановки діагнозу СЧВ клініцисти частково користуються класифікаційними критеріями ACR1997 р. У зв'язку з необхідністю їхнього оновлення в 2012 р. групою експертів Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC) було запропоновано нові критерії діагностики СЧВ, які потребують наявності як мінімум чотирьох ознак (обов'язково хоча б одна клінічна та одна імунологічна) або підтвердженого біопсією нефриту в поєднанні з позитивністю за антинуклеарними антитілами (ANA). Згідно з даними M. Petri et al. (2012), при порівнянні валідності критеріїв ACR і SLICC виявлено, що критерії SLICC мають вищу чутливість (97 і 83% відповідно), але нижчу специфічність (84 проти 96% відповідно).

Дискусійним аспектом у діагностиці СЧВ виявився рівень титру ANA, який має передбачати найвищу чутливість та специфічність у підтвердженні даного захворювання. Внаслідок дослідження за участю 13 080 пацієнтів було визначено, що таким параметрам відповідає титр ANA 1:80 (Leuchten N. et al., 2018). Саме цей показник включили у проект нових класифікаційних критеріїв СЧВ, який розроблявся спільно EULAR та ACR.

Так, за новими класифікаційними критеріями EULAR/ACR діагноз СЧВ є обґрунтованим, якщо пацієнт отри-має мінімум 10 балів за відповідною таблицею клінічних та імунологічних ознак. При цьому сироватковий титр ANA повинен бути щонайменше 1:80.

Професор Роберто Джакомелі з Університету Л'Аква (Італія) поділився досвідом діагностики та лікування хвороби Стілла (ХС) у дорослих. Ця патологія була вперше описана як окрема нозологічна форма англійським лікарем Еріком Байуотерсом 1971 р. ХС — досить рідкісне мультифакторне захворювання невідомої етіології, яке патогенетично пов'язане з активацією вродженого та набутого

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

імунітету з наступним формуванням «цитокінового шторму» (Gerfaud-Valentin M. et al., 2014). Можливими тригерними чинниками є інфекційні агенти (вірус краснухи, кору, мікоплазми, хламідії), які зумовлюють імунну дисфункцію в генетично схильних людей (Liozon E. et al., 2014). Окремі наукові дослідження свідчать, що певні локуси генів HLA (B17, B18, B35, DR5) асоціюються з розвитком ХС (Wong F.F. et al., 2013; Sighart R. et al., 2017).

Типова тріада клінічних симптомів ХС — висока лихоманка, артрит та шкірний висип летючого характеру. Зазвичай лихоманка передуює іншим проявам хвороби та є ремітувального типу, при цьому температура тіла найчастіше підвищується ввечері. Близько 70% пацієнтів на початку захворювання відмічають появу болю в горлі.

Артрит має гострий перебіг і переважно підлягає повному зворотному розвитку. При цьому найчастіше вражаються кульшові, колінні та зап'ястково-п'ясні суглоби. У третини пацієнтів артрит може мати хронічний перебіг із розвитком деструкцій хрящової тканини та анкілозу.

Шкірний висип при ХС теж має певні особливості:

- локалізований, як правило, в ділянці тулубу і проксимальних кінцівок, рідше — на обличчі;
- здебільшого з'являється при лихоманці;
- типовий висип є макулярним або макулопапулезним, рожевого кольору (Elkon K.B. et al., 1982; Zenone T. et al., 2006).

Патогномонічні лабораторні ознаки для встановлення ХС у дорослих відсутні. Так, у крові пацієнтів спостерігаються збільшення білків гострої фази, нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, тромбоцитоз (Zhu G. et al., 2009; Kim Y.J. et al., 2013). Характерним є підвищення у сироватці крові рівня феритину, концентрація якого при ХС набагато вища, ніж при інших запальних та автоімунних захворюваннях (Ota T. et al., 1987; Zeng T. et al., 2009). У зв'язку з цим нещодавно було запропоновано виділити таку нозологію, як гіперферитинемічний синдром, який об'єднує в собі септичний шок, ХС, синдром активації макрофагів і антифосфоліпідний синдром. Відомо, що гіперферитинемія є не тільки наслідком запальної відповіді в організмі, але може виступати і як прозапальний фактор, індукуючи системне імунне запалення (Ruddell R.G. et al., 2009).

Основною метою лікування ХС є досягнення стійкої ремісії шляхом пригнічення системної запальної відповіді, а також попередження розвитку ускладнень. При цьому препаратами першої лінії є ГК, початкова доза яких має становити 0,8-1 мг/кг на добу, а також МТХ по 7,5-20 мг на тиждень. При виникненні ускладнень ГК призначають внутрішньовенно.

Метааналіз власних клінічних досліджень за 2017 р. показав ефективність ІБП (антагоністи ІЛ-1 та ІЛ-6, інгібітори ФНП) у 66% пацієнтів із ХС, в яких вдалося досягти повної клінічної ремісії.

Професор Мауріціо Кутоло з Університету Генуї (Італія) проаналізував зв'язок циркадних ритмів із ГК-терапією РА. Він нагадав, що ендокринна та нервова системи відіграють ключову роль як у формуванні циркадних ритмів, так і в підтриманні імунного гомеостазу. Зокрема, стероїдні гормони (кортизол, преднізолон) можуть і пригнічувати, і стимулювати різні ланки імунної системи. Наприклад, порушення нічної секреції кортизолу та мелатоніну асоціюється зі зміною концентрації цитокінів у сироватці крові (Cutolo M. et al., 2005). Рівень прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-6 та туморнекротичного фактора (TNF-α), а також «нічних» гормонів (мелатонін) має тенденцію до максимального підвищення в ранкові часи у пацієнтів із РА (Cutolo M. et al., 2003).

У межах клінічного дослідження було показано, що призначення преднізолону у вечірній час супроводжувалося виразнішим зменшенням ранкової скрутості у пацієнтів із РА, ніж при його використанні в еквівалентній дозі вранці (De Silva M. et al., 1984). Також ефективність застосування ГКС залежно від періоду доби підкреслена в рекомендаціях EULAR2007 р. щодо ведення хворих на РА.

Лікар-ревматолог Вікторія Павлик з Університету Л'Аква (Італія) розповіла про основні аспекти лікування анкілозивного спондиліту (АС) та псоріатичного артриту. Доповідач зазначила, що основною метою лікування запальних артропатій є досягнення й утримання стійкої ремісії клініко-лабораторних і рентгенологічних показників. В оцінці ступеня активності захворювання значною мірою допомагають індекси BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) та ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Індекси BASDAI ≥4 або ASDAS ≥2,1 є свідченням високої активності хвороби.

Згідно з оновленими рекомендаціями EULAR 2016 р., лікування АС відбувається поступово у три етапи. Перший передбачає щоденне застосування НПЗП у максимальній добовій дозі в комбінації з немідикаментозною терапією (дотримання здорового способу життя

з оптимальним рівнем фізичної активності, фізіотерапія). Якщо після щоденного використання як мінімум двох НПЗП протягом місяця спостерігається висока активність захворювання або з'являються значні побічні ефекти, слід призначити базові препарати (сульфасалазин і МТХ найбільшою мірою впливають на периферичні симптоми АС). Доповідач зазначила, що у клініці вона та її колеги не використовують пероральні ГК через виразність побічних ефектів. При периферичній формі АС курс лікування повинен тривати не більш ніж три місяці. Третій етап терапії АС передбачає застосування ІБП, насамперед інгібіторів ФНП. Перед призначенням ІБП обов'язково потрібно виключити можливі латентні інфекції (туберкульоз, гепатит В і С). Пацієнтам із серцевою недостатністю III-IV стадії та особам з онкопатологією в анамнезі застосування ІБП протипоказане.

Також у 20% пацієнтів із СЗСТ виявляють увеїт, при якому небажано застосовувати ІБП, як-то етанерцепт. У такій ситуації можна використовувати інфліксимаб, адалімумаб, голіумаб (Brown J. et al., 2005).

Що стосується призначення ІБП під час вагітності та лактації, рекомендований цертоліумаб. Доведено, що даний препарат не проникає через гемоплацентарний бар'єр завдяки своїй молекулярній будові (Mariette K. et al., 2017).

Внаслідок нещодавно проведених рандомізованих клінічних досліджень MEASURE 1 і MEASURE 2 було доведено ефективність інгібіторів ІЛ-17A (секукінумаб) у лікуванні АС (Baeten D. et al., 2015). Також перспективним напрямом у терапії псоріатичного артриту є застосування препарату устекунімаб, який блокує біологічну активність ІЛ-12 та ІЛ-23.

Значну зацікавленість учасників конференції викликав майстер-клас «Біль у плечі: причини, діагностика, профілактика, лікування», який провів **керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Владислав Володимирович Поворознюк**.

На думку американського хірурга Кодмана, біль у плечі — це патологія, складна для діагностики та лікування через анатомо-топографічні особливості цієї ділянки. Термін «плечопатковий періартрит» продовжує використовуватися у вітчизняній клінічній практиці дотепер, хоча такого діагнозу немає в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду.

Залежно від місця локалізації болю у плечі, виділяють певні патологічні стани, які спричиняють больовий синдром:

1. Біль локалізований по боковій поверхні — тендінопатія ротаторної манжети, ентезопатія дельтоподібного м'язу, плечопатковий артрит, тендіноз двоголівкового м'язу, тунельний синдром зап'ястка з ретроградною іррадіацією болю тощо.
2. Біль локалізований по верхній поверхні — акроміо-та грудниноключичний остеоартрит, патологія надключичної ямки, іррадіація болю від фасеткових суглобів, радикулопатія C3-C4 та ін.
3. Біль локалізований по задній поверхні — міофасціальний біль, розриви гленоїдальної губи, надлопаткова нейропатія тощо.
4. Біль локалізований у пахвовій області — синдром грудного виходу, стан після мастектомії.

У встановленні причини болю у плечі значну роль відіграють скарги, ретельно зібраний анамнез та дані об'єктивного огляду. Доцільним є використання різноманітних провокаційних тестів, за допомогою яких можна встановити ступінь порушення об'єму рухів в ураженому суглобі. З-поміж візуалізаційних методів діагностики застосовують рентгенографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ) як метод вибору при патології ротаторної манжети, артрографію як варіант вибору при хронічній нестабільності плечового суглобу, комп'ютерну томографію та ультрасонографію. Усім хворим із хронічним болем у плечі обов'язково проводять рентгенографічне обстеження. Наступне використання інших візуалізаційних методик необхідне в тому разі, якщо діагноз не встановлено або від цього залежатиме подальше лікування.

Завідувач 2-го ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, кандидат медичних наук Тетяна Олександрівна Ковганіч виступила з доповіддю «По „кроках“ конференції ACR». Відповідно до рекомендацій EULAR, було сформовано мінімальний базовий набір основних параметрів, які необхідно зібрати при встановленні діагнозу «гігантоклітинний артеріїт» (ГКА). Це полегшить реалізацію рекомендацій у клінічних дослідженнях та рутинній практиці. Зокрема, до основних параметрів ГКА належать краніальні симптоми, а саме: офтальмологічні прояви (диплопія, тимчасова чи постійна, часткова або повна втрата зору), головний біль, перемижна «кульгавість» щелепи під час жування, болісність скальпу при пальпації. Також запропоновано алгоритм використання візуалізаційних

методик (краніальна МРТ, ультразвукове дослідження скроневих артерій, ангіограма сітківки) для підвищення точності діагностики ГКА.

Крім того, у 2018 р. з'явилися британські рекомендації щодо ведення дорослих пацієнтів із СЧВ без ураження нирок (Gordon C. et al., 2018). Що стосується ініціальної терапії при СЧВ, незалежно від ступеня активності захворювання обов'язковим є позитивне призначення гідроксихлорохіну в дозі не більш ніж 6,5 мг/кг на добу всім пацієнтам із поступовим переведенням на підтримуючу дозу (200 мг/добу) за умови досягнення стійкої ремісії. Зважаючи на те що найчастішим побічним ефектом при застосуванні гідроксихлорохіну є ретинопатія, перед призначенням необхідний скринінг можливих наявних офтальмологічних хвороб. Із цією метою використовують оптичну когерентну томографію, вимірювання полів зору та інші тести за потреби.

Окремий круглий стіл був присвячений проблемі вакцинації при ревматичних хворобах (РХ). **Керівник центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, доктор медичних наук, професор Ірина Юрївна Головач** зупинилася на питаннях і проблемах вакцинації у ревматології.

На сьогодні у клінічній практиці досить часто побутує думка, що СЗСТ є протипоказанням до проведення вакцинації через можливість спровокувати загострення уже наявного захворювання або підвищити ризик виникнення тієї чи іншої РХ. Але такий підхід не зовсім правильний, адже поствакцинальні автоімунні реакції переважно пов'язані зі стабілізаторами та ад'ювантами, які входять до складу вакцин. Наприклад, нещодавно був описаний автоімунний/запальний синдром, індукований ад'ювантами (ASIA), який може розвинутися у разі застосування алюмінійвмісних вакцин (Белов Б.С., 2018).

Вважається, що справжня автоімунна відповідь на введення вакцини — надзвичайно рідкісне явище. У шведському клінічному дослідженні не спостерігалось зростання ризику розвитку РА після імунізації в цілому або залежно від використання окремих вакцин (Bengtsson C. et al., 2010). Ще в одному випробуванні було показано, що загострення РА не мало місце в жодного пацієнта протягом 6-місячного періоду спостереження. При цьому лікування преднізолоном, МТХ, інфліксимабом, адалімумабом або етанерцептом не чинило суттєвого впливу на рівень поствакцинальної відповіді (Caspi D. et al., 2006).

Відповідно до рекомендацій EULAR 2011 р., вакцинацію потрібно проводити у пацієнтів із СЗСТ для профілактики інфекційних захворювань. Так, результати 10-річного спостереження за 10 тис. осіб із СЧВ свідчать про те, що смертність серед даної когорти у 25% випадків асоціювалася з інфекційними хворобами. При цьому 35% летальних наслідків були спричинені бактеріальною пневмонією (Cervera R. et al., 2003).

В ідеалі вакцинація у пацієнтів із РХ має проводитися під час неактивної фази захворювання, а застосування базової терапії та ІБП не є перешкодою для імунізації. Також згідно з рекомендаціями ACR 2012 р., у пацієнтів із РА дозволене застосування вакцин під час лікування основної патології. Використання «живих» (атенуйованих) вакцин (проти поліомієліта, жовтої лихоманки) слід уникати в осіб з імуносупресією при РХ.

Продовжив аналіз проблем вакцинації у сучасній ревматології **доктор медичних наук, професор, керівник Клініки сучасної ревматології Андрій Михайлович Гнілорібов (м. Київ)**. На даний час у нашій державі поки що відсутня система активної та пасивної імунізації в осіб з автоімунними хворобами. Звичайно, необхідні національні рекомендації щодо вакцинації таких пацієнтів з урахуванням сучасних реалій (ендемичні інфекції, доступність вакцин, імуноглобулінів тощо). Проте наразі у вирішенні цього питання доводиться орієнтуватися на міжнародні рекомендації та досвід інших країн.

Так, застосування інактивованих вакцин (пневмокова, менінгокова) дозволене під час імуносупресивної терапії (ХМП і ГК) у більшості країн світу. Але в США та Великобританії вакцинацію проводять за 2 тижні до початку базисної або біологічної терапії, а ревакцинацію — через 3 місяці після перерви в лікуванні. Важливо, що прямим протипоказанням до вакцинації є застосування ритуксимабу. Якщо планується лікування з використанням цього препарату, вакцинацію потрібно виконати за 4 тижні до початку терапії.

Що стосується атенуйованих вакцин, їхнє застосування протипоказане під час проведення базової та біологічної терапії, зокрема при призначенні високих доз ГК. Яку ж дозу ГК слід вважати високою? У різних країнах — по-різному. Наприклад, у Великобританії висока доза ГК — це понад 40 мг на тиждень, в Австрії — більш ніж 60 мг на тиждень, а в інших європейських країнах — від 20 мг на 2 тижні.

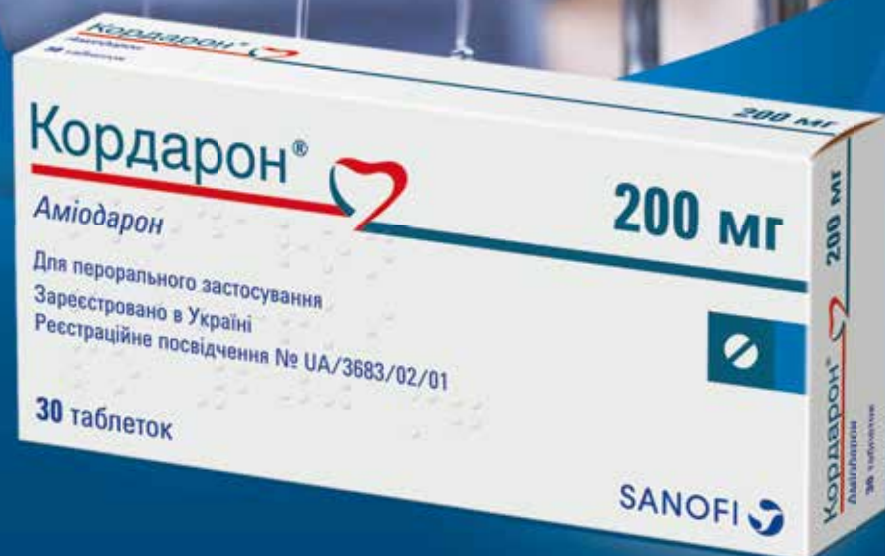
Підготувала **Людмила Онішук**

Кордарон®

аміодарон



ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ*

- Профілактика рецидивів:
 - шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка

Коротка інформація* про препарат КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. **Код АТХ** C01B D01

Спосіб застосування та дози. Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату — по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди — протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедарон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телапревір; кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за винятком випадків, коли присутні клінічні ознаки дисфункції щитовидної залози, «не пов'язані з прийомом препарату» зміни з боку вмісту гормонів щитовидної залози у крові (збільшений рівень Т4, нормальний або дещо зменшений рівень Т3) не вимагають відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. РП UA/3683/02/01, Наказ МОЗ України № 920 від 09.08.2017.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.