



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 2 (63)  
травень 2019 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



Кандидат медичних наук

Галина Мостбауер

Ураження  
коронарних артерій  
при неспецифічному  
аортоартеріїті

Читайте на сторінці 21



Доктор медицинских наук,  
профессор

Ирина Головач

Системная красная  
волчанка в практике  
семейных врачей:  
ответы на часто  
задаваемые вопросы

Читайте на сторінці 27



Доктор медичних наук,  
професор

Леонід Воронков

Актуальні питання  
діуретичної терапії  
при хронічній  
серцевій недостатності

Читайте на сторінці 31

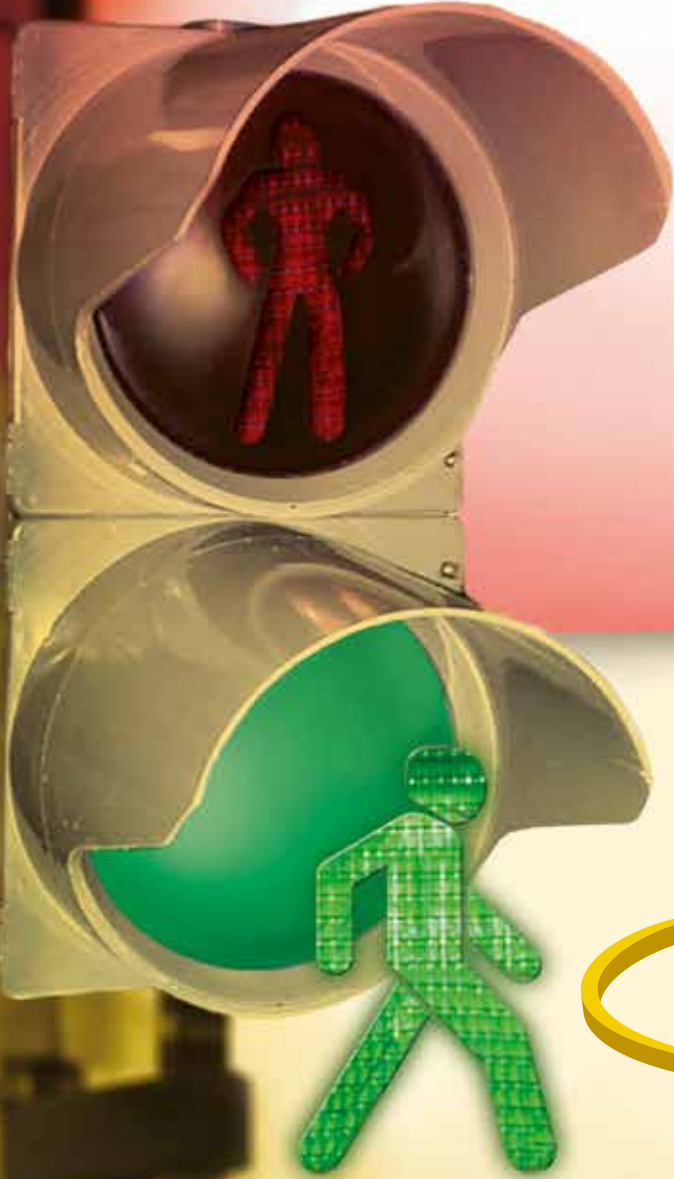


Доктор медичних наук,  
професор

Олег Жарінов

Шлуночкові  
тахікардії:  
звертаємося  
до підручника

Читайте на сторінці 32



Для лікування  
стабільної  
стенокардії<sup>1</sup>

**Ранекса**<sup>®</sup>  
ранолазин

**Інноваційний антиангінальний препарат<sup>2</sup>**

- знижує частоту нападів стенокардії<sup>3,4</sup>
- збільшує толерантність до фізичного навантаження<sup>3</sup>
- не впливає на гемодинаміку<sup>5</sup>

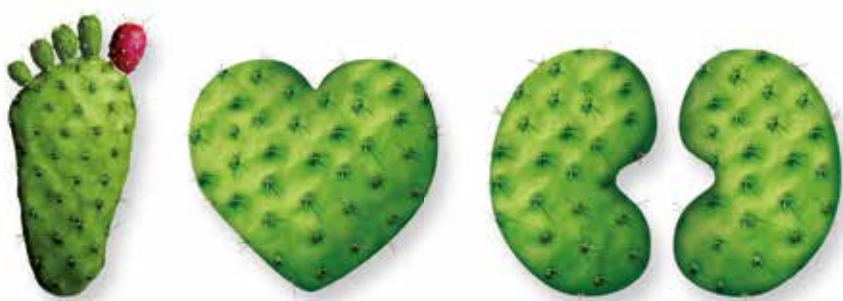
**Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса<sup>®</sup> (ранолазин)**  
**Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазину 500 або 1000 мг  
**Показання.**  
Лікування стабільної стенокардії.  
**Протипоказання.**  
• Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.  
• Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).  
• Печінкова недостатність середнього або тяжкого ступеня.  
• Одночасне призначення потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).  
• Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Іа (наприклад, хінідин) або класу ІІІ (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.  
**Побічні реакції.**  
Нечасто: анорексія, зниження апетиту, дегідратація, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль.  
**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**  
Інгібітори СYP3A4 та Р-гр. Ранолазин є субстратом СYP3A4, тому інгібітори СYP3A4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату. Ранолазин є субстратом Р-гр. Інгібітори Р-гр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату. При одночасному застосуванні ранолазину та інших препаратів, що подовжують інтервал QT, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися ризик розвитку шлуночкових аритмій.  
UA-Ran-04-2017\_V1\_press      Затверджено до друку 15.01.2018

Виробник Менаріні-Фон Хейден ГмбХ  
Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.  
Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.  
Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.  
За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату.  
Р.П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Ранекса № 730 від 19.07.2016;  
2. A. Di Monaco, et al. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012;16:1611-36;  
3. Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16;  
4. Stone P, et al. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):566-75;  
5. Chaitman BR, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.

**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



## Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня<sup>2-4</sup>

\* 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 Аденурик® від 22.02.2019 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



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застійну серцеву недостатність.<sup>1</sup>

**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.** АДЕНУРИК® 80 мг та АДЕНУРИК® 120 мг: 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. АДЕНУРИК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРИКУ® 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, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРИКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування <sup>14</sup>C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Лікування хронічної гіперурикемії: фебуксостат не рекомендується застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **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 Аденурик®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 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.

Аденурик® є зареєстрованою торгівельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA\_Adn\_02\_2019\_V1\_Print. Дата затвердження до друку: 21.03.2019

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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# Роль фебуксостата в предупреждении церебральной и кардиореноваскулярной патологии

**Гиперурикемия – повышенный уровень сывороточной мочевой кислоты (МК), является причиной подагры, ведет к развитию артрита и формированию тофусов. Кроме того, гиперурикемия может привести к возникновению и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), церебральных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также ассоциироваться с повышенным риском смерти (Ponikowski P. et al., 2016; Li M. et al., 2016; Bose B. et al., 2014). Целью настоящего исследования было сравнение частоты церебральных, сердечно-сосудистых и ренальных событий у пациентов с гиперурикемией, получавших фебуксостат или традиционную терапию с модификацией образа жизни.**

При метаболизме пуриновых оснований образуется гипоксантин, который при участии фермента ксантиноксидоредуктазы (ксантиноксидазы) превращается в МК. Фебуксостат – непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, уратоснижающий потенциал которого выше, чем у аллопуринола (Takano Y. et al., 2005; Kamatani N. et al., 2011).

Имеющиеся данные о влиянии фебуксостата на риск ССЗ противоречивы (Foody J. et al., 2017; Zhang M. et al., 2018). В когортном исследовании не было найдено различий в риске СС-событий и смерти по любой причине у больных, получавших фебуксостат и аллопуринол (Zhang M.A. et al., 2018). Рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) FEATHER (фазы 3) показало, что у лиц с ХБП 3-й стадии и бессимптомной гиперурикемией фебуксостат не улучшал показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Kimura K. et al., 2018). В РКИ CARES, при участии лиц с подагрой и ССЗ, в группе фебуксостата смертность от СС-событий, а также по всем причинам была выше, чем у получавших аллопуринол (White W.B. et al., 2018). Однако не установлено, связаны ли эти результаты с позитивным влиянием аллопуринола или негативным – фебуксостата.

В исследовании FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvEntion Study) провели сравнение частоты церебральных, кардиоваскулярных и ренальных событий у пожилых пациентов с гиперурикемией и наличием факторов риска данных патологий, получавших фебуксостат или традиционную терапию с модификацией образа жизни (NCT01984749).

### Методы исследования

FREED – мультицентровое проспективное рандомизированное открытое исследование с маскированием конечных точек и сравнением в параллельных группах. В нем приняли участие 1070 пациентов в возрасте ≥65 лет с гиперурикемией (уровень МК в плазме – 7,0–9,0 мг/дл), проходивших лечение в 141 медицинском центре Японии. Критерии включения: один или более факторов риска ренальных, церебральных патологий и ССЗ. В качестве факторов риска рассматривали артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, болезнь почек (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 предыдущих месяцев), церебральное заболевание или ССЗ за ≥3 месяца до начала исследования.

Пациентов рандомизировали в две группы с учетом пола, уровня МК (<7,5 или ≥7,5 мг/дл), факторов риска и рСКФ (<45 или ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Первая получала фебуксостат (n=537), вторая (n=533) – другое лечение. Фебуксостат назначали перорально раз в день в течение 36 месяцев. Дозу повышали следующим образом: стартовая составляла 10 мг/сут, после 4-й недели ее увеличивали до 20 мг/сут, после 8-й – до 40 мг/сут. Пациенты из второй группы получали 100 мг аллопуринола перорально, если уровень МК повышался относительно базового показателя.

Дозы фебуксостата и аллопуринола корректировали, чтобы не допускать снижения концентрации МК <2 мг/дл. Все участники выполняли программу по модификации образа жизни. Наблюдение за больными проводили на протяжении 36 месяцев.

Комбинированная первичная и вторичная конечные точки, а также относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для них представлены в таблице.

Нарушения функций почек включали:

- микроальбуминурию (креатинин 30–300 мг/г) или слабо-выраженную протеинурию (креатинин 0,15–0,50 мг/г);

- прогрессирование до выраженной альбуминурии (креатинин ≥300 мг/г) или протеинурии (креатинин ≥0,50 мг/г);
- дальнейшее усугубление альбуминурии согласно двум последовательным анализам после начала исследования;
- повышение в два раза уровня сывороточного креатинина;
- прогрессирование ХБП до почечной недостаточности.

Кроме того, оценивали динамику изменений СКФ в двух группах, а также связь между уровнем МК через 12 недель после начала лечения и наступлением первичной комбинированной конечной точки.

Эксплоративная конечная точка включала: абсолютные показатели и изменения уровня С-реактивного белка (CRP), N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) и гликированного гемоглобина (Hb<sub>A1c</sub>), частоту злокачественных опухолей и венозного тромбоза, требующего лечения.

### Результаты исследования

Средняя суточная доза фебуксостата составила 29,1±12,3 мг в конечной точке испытания, причем 67,4% пациентов получали дозу 40 мг. Во второй группе 27,2% больных использовали аллопуринол по 100 мг/сут. Досрочно прервали участие в исследовании по различным, но иным, чем первичная конечная точка, причинам 16,8% пациентов группы фебуксостата и 17,3% – аллопуринола. Продолжительное повышение уровня МК >11,0 мг/дл не отмечено ни в одном случае.

Стартовый уровень МК у пациентов обеих групп был сопоставим, однако в ходе исследования среди больных, получавших фебуксостат, отмечали более низкие значения МК, чем в группе другого лечения: в конечной точке они составили 4,50±1,52 и 6,76±1,45 мг/дл соответственно (рис.). Более 85% пациентов, использовавших фебуксостат, достигли концентрации МК <6,0 мг/дл в течение первых 12 недель, тогда как во второй группе – менее 30% участников к конечной точке исследования.

Первичная конечная точка зафиксирована у 125 лиц (23,3%) группы фебуксостата и 153 (28,7%) – традиционной терапии. Среди вторичных наиболее частым событием были нарушения функции почек; общие для обеих групп – микроальбуминурия или слабовыраженная протеинурия. В наступлении жесткой конечной точки значительных различий между группами не отмечено. Кроме того, не выявлено существенной разницы в снижении средней рСКФ, а также связи между уровнем МК через 12 недель после рандомизации и наступлением первичной конечной точки. В то же время после коррекции по факторам стратификации уровень МК >7мг/дл в сравнении с 5–6 мг/дл можно назвать весомым фактором риска первичной конечной точки.

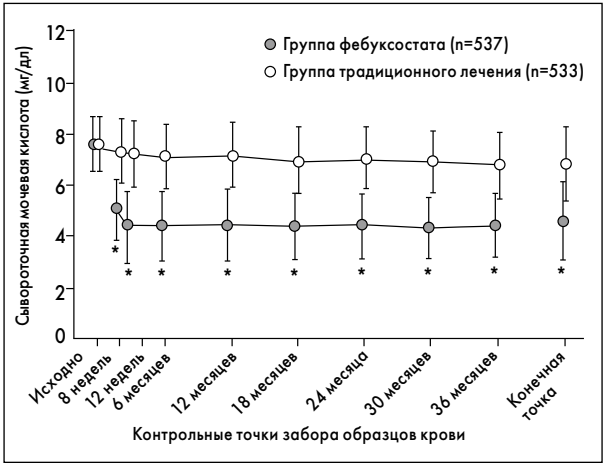
В обеих группах в эксплоративной конечной точке уровни CRP и NT-proBNP были сопоставимы, тогда как Hb<sub>A1c</sub> через 30 и 36 месяцев после рандомизации среди пациентов, получавших фебуксостат, был значительно ниже, чем во второй группе. Частота развития злокачественных опухолей являлась сопоставимой. В период наблюдения тромбоз вен, требовавший лечения, не отмечался ни в одной из групп, но обострений подагры среди больных, применявших фебуксостат, было меньше (n=6), чем в группе традиционной терапии (n=14).

### Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что фебуксостат значительно уменьшал сывороточную концентрацию МК,

и его эффект связан со снижением риска почечной, церебральной патологии и ССЗ у пациентов в возрасте ≥65 лет с гиперурикемией по сравнению с традиционной терапией с модификацией образа жизни. Также лечение фебуксостатом снижало риск ренальных событий в первичной комбинированной конечной точке. Полученные результаты согласуются с данными более ранних испытаний (Tanaka K. et al., 2015; Sezai A.K. et al., 2013). Исследование FREED показало значительные различия в уменьшении концентрации МК в группах фебуксостата и традиционного лечения.

В исследовании CARES СС-смертность, а также по всем причинам в группе фебуксостата была выше, чем в таковой аллопуринола, однако оба препарата показали сопоставимые результаты в плане частоты церебральных и СС-событий (White W.B. et al., 2018). По данным испытания FREED, снижение уровня МК при применении фебуксостата может обеспечить лучший, чем традиционная терапия, прогноз в отношении исходов, включенных в первичную комбинированную конечную точку, хотя частота фатальных и нефатальных церебральных и СС-событий была сходной. Различия в результатах FREED и CARES могут объясняться наличием подагры у участников второго исследования. Кроме того, в испытании CARES наблюдалось несоответствие в группах фебуксостата и аллопуринола относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов и неприменения ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, что могло привести к увеличению числа СС-событий (E. Krishnan, 2010).



**Рис. Изменения сывороточного уровня МК в группах фебуксостата (черные точки) и традиционного лечения (белые точки) по результатам анализа post hoc**  
Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (\* p<0,001).

Использование плацебо в сравнении с терапией ингибиторами ксантиноксидазы представляется неэтичным, поэтому в исследовании FREED эффект фебуксостата сопоставляли с лечением, которое предусматривало прием аллопуринола только при повышении уровня МК. В итоге аллопуринол принимали всего 27% участников группы, а число пациентов, прекративших наблюдение, было низким. Результаты FREED показали, что частота основных цереброкардиоваскулярных событий и смертность в обеих группах были сходными. В исследовании FEATHER также не было зафиксировано увеличения числа СС-событий при сравнении применения фебуксостата и плацебо (Kimura K. et al., 2018). Таким образом, можно заключить, что в испытании CARES более низкие показатели смертности в группе аллопуринола объясняются позитивным влиянием данного препарата, а не негативным эффектом фебуксостата.

В настоящем исследовании отмечали значительные различия в частоте нарушений функции почек, которые оценивали по развитию альбуминурии и протеинурии, приводящих к прогрессированию ХБП. У пациентов с ХБП наблюдается повышение заболеваемости и смертности в результате ССЗ. Таким образом, альбуминурия является фактором риска ССЗ и может быть мишенью терапевтических воздействий и индикатором ответа на лечение (Bouchi R. et al., 2010; de Zeeuw D. et al., 2004). В исследовании FREED фебуксостат снижал выраженность альбуминурии или протеинурии, что позволяет предположить, что данный препарат более эффективен как ренопротектор, чем аллопуринол (Sezai A. et al., 2013), хотя фебуксостат не влиял на улучшение показателей рСКФ.

Кроме того, в настоящем исследовании фебуксостат уменьшал число приступов подагры. Также стоит отметить, что высокий уровень сывороточной МК связан с развитием заболеваний почек (Weiner D.E. et al., 2008; Obermayr R.P. et al., 2008). Для лечения пациентов с почечной дисфункцией средней и тяжелой степени тяжести фебуксостат более приемлем, чем аллопуринол (Shibagaki Y. et al., 2014).

Согласно результатам исследования FREED, фебуксостат снижает сывороточный уровень МК и замедляет прогрессирование нарушений функций почек.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**







Виробляється  
в Німеччині<sup>3</sup>

# КАРДІО АГНІЛ

*Маленькі сердечка  
для великих сердець*

- ♥ Профілактика тромбоутворення<sup>1</sup>
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда<sup>2</sup>



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

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

тичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дишальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів

і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

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

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



# Ацетилсаліцилова кислота у пацієнтів без кардіоваскулярних захворювань: нові дослідження та особливості національної профілактики

**Незважаючи на досягнення у розумінні патогенезу атеросклерозу, кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) залишаються провідною причиною смертності в усьому світі. У дослідженні INTERHEAT було продемонстровано, що шляхом впливу на змінювані фактори КВ-ризик смертність від КВЗ можна зменшити на 90%, зокрема на 50% завдяки модифікації способу життя та на 40% – за допомогою медикаментозної профілактики (Yusuf S. et al., 2004). Важливою складовою останньої є застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах, яка за умови довгострокового комплаєнсу ефективно попереджає атеротромботичні події у пацієнтів із високим КВ-ризиком.**

У вторинній профілактиці, тобто в осіб із діагнованими КВЗ, доцільність щоденного пожиттєвого прийому АСК є беззаперечною (*рівень доказів А, клас рекомендації І*). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються у різних регіонах світу: Європейське товариство кардіологів (ESC) з 2016 р. не рекомендує антитромбоцитарну терапію пацієнтам без КВЗ, натомість в оновлених настановах Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/ANA, 2019) позиції АСК у первинній профілактиці збереглися. У цій статті розглянуто ключові європейські й американські дослідження із застосування АСК у первинній профілактиці, клінічні рекомендації та відмінності у веденні хворих групи КВ-ризик у Європі та США, суперечливі результати нещодавніх досліджень у пацієнтів середнього ризику та їхнє значення в реаліях вітчизняної медицини.

## Західна Європа

### Клінічні дослідження

British Male Doctors Study (BMD, 1988) було першим великим дослідженням із вивчення АСК у первинній профілактиці. У ньому взяли участь 5139 здорових лікарів-чоловіків, дві третини з яких протягом шести років щоденно приймали АСК. Результати показали значне зниження відносного ризику транзиторних ішемічних атак (ТІА) (приблизно на половину) і тенденцію до меншої загальної смертності (на 10%) у групі АСК.

В іншому британському випробуванні Thrombosis Prevention Trial (1998) головними ефектами АСК було зниження всіх подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС), на 20%, переважно за рахунок зменшення ризику нефатальних подій на 32% порівняно із плацебо.

Hypertension Optimal Treatment (HOT, 1998) – це велике міжнародне дослідження за участю 26 країн, хоча значна кількість пацієнтів були з Європи. Загалом 18 тис. чоловіків і жінок віком від 50 до 80 років із добре контролюваною артеріальною гіпертензією (АГ) рандомізували для щоденного прийому АСК або плацебо. Після майже чотирьох років спостереження відносний ризик ІМ був на 36% нижчим у групі АСК.

В італійському дослідженні Primary Prevention Project (PPP, 2001) вивчали ефективність АСК та/або вітаміну Е у пацієнтів із  $\geq 1$  фактором КВ-ризик. Випробування було зупинене достроково через значну користь АСК порівняно з контролем: після 3,7 року спостереження ризик первинної кінцевої точки (КВ-смерть, інсульт або інфаркт міокарда [ІМ]), усіх КВ-подій та КВ-смерті при застосуванні АСК знижувався на 41, 31 та 68% відповідно. Варто зазначити, що вітамін Е у первинній профілактиці виявився неефективним.

### Клінічні рекомендації

У європейських настановах із профілактики КВЗ у клінічній практиці (2003) зазначалося, що у безсимптомній популяції з високим ризиком, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та/або АГ, АСК у низьких дозах може зменшувати ризик КВ-подій. Відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2003), у популяції пацієнтів із АГ АСК у низьких дозах є корисною, тобто зменшує вірогідність розвитку ІМ більшою мірою, ніж підвищує ризик кровотеч (у хворих віком від 50 років навіть із помірним зростанням сироваткового рівня креатиніну або 10-річним загальним КВ-ризиком  $\geq 20\%$ ). У версії цих рекомендацій за 2012 р. вказувалося, що первинна профілактика АСК може розглядатися в осіб з АГ зі зниженою нирковою функцією або високим КВ-ризиком.

У 2014 р. робоча група із тромбозу ESC вивчила наявні результати рандомізованих контрольованих досліджень і метааналізів та дійшла висновку, що застосування АСК для первинної профілактики можна розглядати в пацієнтів обох статей із 10-річним ризиком тяжких КВ-подій (смерть, ІМ, інсульт)  $>20\%$ .

У європейських настановах із профілактики КВЗ 2016 р. антитромбоцитарну терапію (зокрема АСК) не рекомендовано пацієнтам без діагнованих КВЗ через підвищений ризик кровотеч. В обґрунтуванні цієї рекомендації наводиться японське дослідження JPPP, в якому низькодозова терапія АСК в осіб віком 60–85 років з АГ, дисліпідемією або ЦД не суттєво зменшувала ризик первинної кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть,

нефатальні інсульти та ІМ) після п'яти років спостереження, при тому, що у групі АСК статистично значимо знижувався ризик нефатального ІМ на 70% і ТІА – на 51%. Варто зазначити, що серед розвинених країн Японія є унікальною в тому, що має найнижчу смертність від ІХС та інсульту з поправкою на вік (Ogata S. et al., 2019). Завдяки ефективному контролю факторів ризику, передусім куріння, підвищеного артеріального тиску й дисліпідемії, КВ-смертність у Японії продовжує знижуватися впродовж останніх 30 років, навіть попри певну «вестернізацію» дієтичних уподобань. Отже, перенесення результатів дослідження JPPP щодо доцільності первинної профілактики АСК на європейську популяцію є суперечливим та неоднозначним кроком.

## США

### Клінічні дослідження

Крім вищезгаданого міжнародного випробування HOT, у США проводилися два масштабні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження АСК у первинній профілактиці: Physicians' Health Study (PHS, 1989) та Women's Health Study (WHS, 2005). У PHS взяли участь понад 22 тис. чоловіків, за якими спостерігали протягом п'яти років. У групі АСК було відзначено зниження відносного ризику першого ІМ на 44%, нейтральний вплив на загальну частоту інсульту й незначне підвищення ймовірності гастроінтестинальних кровотеч. У випробуванні WHS майже 40 тис. жінок приймали АСК або плацебо впродовж 10 років. Результати показали відсутність впливу АСК на ризик фатального і нефатального ІМ, проте було досягнуте зниження відносного ризику ішемічного інсульту на 24% без підвищення ймовірності розвитку геморагічного інсульту. Аналіз підгруп показав, що в жінок віком від 65 років відбувалося зменшення відносного ризику КВ-подій на 26%.

### Клінічні рекомендації

У 2012 р. згідно з рекомендаціями Американської колегії торакальних лікарів (ACCP), АСК доцільно призначати для профілактики атеротромботичних подій усім дорослим віком  $\geq 50$  років.

Відповідно до настанов робочої групи із профілактичних заходів США

(USPSTF, 2016), використання АСК у низьких дозах із метою первинної профілактики КВЗ і колоректального раку рекомендоване чоловікам та жінкам віком 50–59 років з 10-річним КВ-ризиком  $\geq 10\%$  й очікуваною тривалістю життя  $\geq 10$  років, які не мають підвищеної вірогідності кровотеч і готові приймати АСК принаймні 10 років; у віковій групі 60–69 років із 10-річним КВ-ризиком  $\geq 10\%$  первинну профілактику АСК варто застосовувати в індивідуальному порядку.

У березні поточного року були опубліковані настанови ACC/ANA, відповідно до яких первинну профілактику АСК у низьких дозах (75–100 мг/добу) рекомендовано чоловікам і жінкам віком від 40 до 70 років, які мають збільшений КВ-ризик, але без підвищеної імовірності розвитку кровотеч (*найвищий рівень доказів А*). При цьому наголошується, що первинна профілактика АСК у сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користь/ризик. На відміну від попередніх настанов, у нових рекомендаціях зазначено, що, приймаючи рішення щодо призначення АСК пацієнтам без КВЗ, не слід зважати на розрахований 10-річний ризик КВ-подій. Натомість необхідно брати до уваги всі наявні фактори ризику кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глюкози, а також значне підвищення оцінки кальцифікації коронарних артерій.

### Дослідження з первинної профілактики у пацієнтів середнього ризику

Восени 2018 р. завершено три великі дослідження, метою яких було вивчити ефективність низькодозової АСК у пацієнтів без КВЗ, що на момент включення мали середній розрахований ризик КВ-подій.

У дослідженні ASCEND 15480 пацієнтів із ЦД рандомізували для щоденного прийому АСК або плацебо. Після спостереження тривалістю в середньому 7,4 року прийом АСК асоціювався з абсолютним зниженням загальної частоти ІМ, інсульту та судинної смерті на 1,1% (8,5 vs 9,6%;  $p=0,01$ ) та подібним абсолютним підвищенням частоти великих кровотеч на 0,9% (4,1 vs 3,2%;  $p=0,003$ ).

У дослідженні ARRIVE 12 546 пацієнтів без ЦД та з 10-річним ризиком великих КВ-подій 10–20% частота досягнення первинної кінцевої точки

Закінчення на наступній стор.



### Початок на попередній стор.

(КВ-смерть, ІМ, нестабільна стенокардія, ТІА та інсульт) після п'яти років спостереження загалом не відрізнялася у групах АСК та плацебо. Проте у пацієнтів із комплаєнсом >60% прийом АСК асоціювався зі зниженням частоти всіх ІМ та нефатальних ІМ на 47% ( $p=0,0014$ ) і 45% ( $p=0,0056$ ) відповідно. Поширеність гастроінтестинальних кровотеч (переважно легких) була вищою у групі АСК, ніж плацебо (0,97 vs 0,46% відповідно;  $p=0,0007$ ), проте за частотою фатальних кровотеч групи не відрізнялись.

Зрештою, у дослідженні ASPREE перевіряли доцільність профілактики АСК у здорових осіб похилого віку. До участі залучали пацієнтів  $\geq 70$  років без кардіоваскулярних, цереброваскулярних захворювань і деменції. Після майже п'яти років спостереження частота первинної кінцевої точки (смерть від будь-яких причин, деменція або фізична недієздатність) становила 21,5 на 1000 пацієнто-років у групі АСК порівняно із 21,2 на 1000 пацієнто-років у групі плацебо ( $p=0,79$ ) при вищій частоті кровотеч у разі лікуванні АСК.

### Інтерпретація результатів нових досліджень

Які ж висновки можна зробити на підставі результатів досліджень ASCEND, ARRIVE та ASPREE? По-перше, після аналізу остаточних даних став зрозумілим їхній головний методологічний недолік.

### Довідка «ЗУ»

Міжнародні та національні кардіологічні товариства настійно рекомендують застосовувати АСК у дозі від 75 мг як для первинної профілактики тромбозів і КВЗ (наприклад, гострого коронарного синдрому) в осіб із факторами КВ-ризик (вік, стать, АГ, ЦД, гіперхолестеринемія, ожиріння, сімейний анамнез КВЗ), так і для вторинної профілактики з метою зниження частоти тромботичних ускладнень у пацієнтів із гострою та хронічною формою ІХС, захворюваннями периферичних артерій, а також порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі.

Для досягнення максимального антитромбоцитарного ефекту при призначенні АСК у низьких дозах слід віддавати перевагу препарату без кишковорозчинної оболонки, що забезпечує початок всмоктування діючої речовини у шлунку.

Призначаючи довгострокову терапію для профілактики серцево-судинних катастроф, лікар повинен бути впевнений у якості препаратів.

В Україні представлені препарати АСК європейського виробництва компанії Takeda GmbH (Німеччина) – Кардіомагніл (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 75 мг АСК) та Кардіомагніл Форте (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 150 мг АСК).

Ці випробування не мали достатньої статистичної сили, щоб продемонструвати ефект лікування АСК у популяції із середнім КВ-ризиком. На момент включення учасники дійсно мали середній ризик, але наприкінці спостереження багато хто перейшов до категорії низького, що пов'язано з постійним удосконаленням стандартів медичної допомоги. Через це реальна частота КВ-подій виявилася значно меншою за ту, яка була необхідна для демонстрації статистично значимого корисного ефекту АСК.

По-друге, терапевтичний ефект АСК міг не проявитися через специфічну лікарську форму. В усіх трьох дослідженнях використовували 100 мг АСК у кишковорозчинній оболонці (тоді вважалося, що вона може захистити шлунок від пошкоджувальної дії препарату). Проте на сьогодні встановлено, що така оболонка може бути причиною резистентності до лікування.

Наприклад, у дослідженні D. Sox et al. (2006) вивчали, чи є аспірин у кишковорозчинній оболонці співставним за ефективністю зі звичайним в еквівалентних дозах у здорових волонтерів. Виявилося, що аспірин, вкритий кишковорозчинною оболонкою, є менш дієвим за простий. Нижча біодоступність цього препарату і погана абсорбція з вищого рН середовища тонкої кишки призводять до недостатнього інгібування тромбоцитів.

По-третє, знову було продемонстровано, що довготривала прихильність до низькодозової терапії АСК є визначним фактором досягнення кардіопротекторних ефектів. Так, у загальній популяції учасників дослідження ARRIVE прийом АСК не знижував частоти КВ-подій. Проте у підгрупі пацієнтів із високим комплаєнсом (прийом >60% призначених доз) терапія АСК значно впливала на зменшення частоти ІМ, а зниження відносного ризику первинної кінцевої точки (на 19%) ледь не досягло статистичної значимості ( $p=0,07$ ). У дослідженні ASPREE низька прихильність до лікування (наприкінці спостереження АСК приймали лише дві третини хворих, початково рандомізованих на цю терапію) також могла бути причиною недосягнення статистично значимого зниження КВ-подій.

### Особливості підходів до первинної профілактики АСК: США, Західна Європа, Україна

За виключенням цього річних настанов АСС/АНА, американські та європейські рекомендації щодо призначення АСК у первинній профілактиці покладаються на шкали для стратифікації пацієнтів за 10-річним ризиком кардіоваскулярних (або атеросклеротичних) подій. Фрамінгемська шкала, розроблена на підставі даних дослідження Framingham Heart Study в американській популяції (розпочате 1948 р. і триває досі), має істотні обмеження. Передусім вона дозволяє розрахувати тільки вірогідність майбутніх подій, асоційованих з ІХС, але не прогнозує загальний КВ-ризик, який, окрім ІМ, включає інсульт, ТІА і серцеву недостатність. Крім того, в інших популяціях фрамінгемська

шкала може значно переоцінювати або недооцінювати ризик. Те саме стосується шкали ASCVD, розробленої для прогнозування ризику атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби у чоловіків і жінок віком від 40 до 79 років на підставі даних, отриманих у 1990-х рр. у США.

Європейська модель SCORE, яка з'явилася у рекомендаціях ESC (2003), створювалася ретроспективно з використанням даних 12 європейських досліджень, що проводили у 1967-1991 рр. Головним недоліком цієї шкали є те, що вона прогнозує тільки ризик смерті від КВЗ, не враховуючи нефатальні події, хоча й призначена для первинної профілактики. Також SCORE можна застосовувати лише у пацієнтів віком до 65 років включно.

Застосування різних інструментів для стратифікації пацієнтів за КВ-ризиком є не єдиним потенційним чинником того, що підходи до застосування АСК у первинній профілактиці в США та Європі відрізняються. Відповідно до Атласу хвороби серця та інсульту ООН, країни Західної Європи, особливо Франція і Велика Британія, мають дуже сприятливу ситуацію із КВ-ризиком, поступаючись тільки Японії. Кардіоваскулярне здоров'я американської популяції хоча й покращується, але все одно залишається гіршим порівняно із Західною Європою. Крім того, охорона здоров'я у США відрізняється прагматичністю та завжди враховує економічну складову. Так, у нещодавньому дослідженні було встановлено, що оптимальне застосування АСК у первинній профілактиці (охоплення 90% пацієнтів замість існуючих 32%) дозволить попередити 367 нефатальних ІМ, 232 ішемічних інсультів і 60 випадків смерті на кожний 1 млн населення, що навіть за додаткової кількості гастроінтестинальних кровотеч і геморагічних інсультів (169 та 98 відповідно) забезпечить економію приблизно 1,37 млрд доларів за 5-річний період (Carlton R. et al., 2018).

Варто зауважити, що вищенаведені шкали для стратифікації за групами ризику розроблялися на підставі епідеміологічних даних, отриманих у західних популяціях, і тому не повністю підходять для використання в Україні. Зокрема найчастіше застосовувана шкала SCORE з великою ймовірністю буде недооцінювати ризик, про що попереджає ESC. Щодо сучасних об'єктивних методів прогнозування атеросклеротичних ускладнень, як-от вимірювання кальцію у коронарних та сонних артеріях, в Україні вони залишаються малодоступними.

В Атласі хвороби серця та інсульту ООН зазначається, що Україна разом із деякими іншими країнами Східної Європи (Росія, Болгарія, Латвія) має найвищий тягар КВЗ у світі. Насамперед це зумовлено високою розповсюдженістю факторів ризику, пов'язаних зі способом життя (ожиріння, куріння, нерациональне харчування), і незадовільним контролем таких важливих змінюваних факторів ризику, як АГ, гіперглікемія та дисліпідемія. Приміром, за даними В.І. Ткаченко (2015), середній рівень глікованого гемоглобіну ( $Hb_{A1C}$ ) серед українських пацієнтів

становить 10% (цільовий при ЦД <7%). Станом на 2012 р. щоденне лікування статинами отримували 0,26% населення, у 2017 р. – 0,9%. З огляду на те, що лише кількість пацієнтів з АГ у нашій країні перевищує 12 млн, стає зрозумілим, що використання статинів в українській популяції дотепер залишається вкрай низьким (для порівняння, у США 2018 р. статини отримували 41,8% хворих, які потребували терапії цими препаратами). За даними дослідження ESPER (2018), в Україні відзначається найнижчий контроль АГ порівняно з іншими країнами-учасницями (Алжиром, Пакистаном, Єгиптом і Венесуелою), при цьому пацієнти мають тяжчий перебіг АГ із більшою кількістю факторів ризику, вищою частотою уражень органів-мішеней та супутніх КВЗ. Через рік після перенесеного ІМ АСК продовжують приймати лише 64% пацієнтів (реєстр STIMUL).

Таким чином, зрозуміло, що в Україні значна кількість пацієнтів – кандидатів на початок первинної профілактики АСК, за визначенням належать до категорії високого чи дуже високого КВ-ризик. Нагадаємо, що, відповідно до актуального Наказу МОЗ України від 13.06.2016 р. № 564, первинну профілактику КВЗ за допомогою низьких доз АСК можна призначати при високому КВ-ризик на індивідуальній основі, наприклад за наявності АГ та хронічної хвороби нирок. Іншим наказом МОЗ (від 24.05.2012 р. № 384) регламентується необхідність призначення АСК пацієнтам з АГ віком від 50 років із високим або дуже високим додатковим ризиком.

### АСК у первинній профілактиці: практичні висновки

- В усіх категоріях пацієнтів із наявністю КВ-ризик (незалежно від його ступеню) АСК у низьких дозах знижує ризик ішемічних подій і підвищує ризик кровотеч
- Що вищий у пацієнта КВ-ризик, то більшу користь він отримує від профілактичного прийому АСК, при цьому геморагічний ризик залишається сталим і низьким
- Наявні шкали для оцінки кардіоваскулярного ризику (фрамінгемська шкала, ASCVD, SCORE) розроблялися ретроспективно на основі епідеміологічних даних, отриманих у минулому столітті у країнах Заходу, через що мають обмежену цінність при прийнятті рішення щодо початку первинної профілактики АСК, особливо в Україні
- В осіб із високим КВ-ризиком, який рекомендовано оцінювати у кожного пацієнта індивідуально, користь від первинної профілактики АСК перевищує потенційні ризики та є економічно обґрунтованою
- У дослідженні ARRIVE було вкотре продемонстровано важливість комплаєнсу до первинної профілактики АСК: навіть у пацієнтів середнього або низького ризику висока прихильність до прийому АСК асоціювалася з високим достовірним і значним (майже удвічі) зниженням ризику ІМ

Підготував **Андрій Буряк**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»  
UA/MAGNH/0519/0029



ПРЕС-РЕЛІЗ



Представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ»  
в Україні  
Проспект Степана Бандери, буд. 28-А  
Бізнес-центр SP Hall, 7-й поверх  
04073, м. Київ, Україна  
http://www.novartis.com

«Новартіс Фарма» запускає на українському ринку  
Юперіо\* – новий препарат для зниження ризику смерті  
від серцево-судинного захворювання (ССЗ)  
та госпіталізації пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН)

- Юперіо – це перший і на даний час єдиний препарат для лікування ХСН, який продемонстрував значуще зниження ризику смерті порівняно з еналаприлом<sup>1</sup>
- Серцева недостатність – одна з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я, поширеність ХСН у розвинених країнах становить 1-2% дорослого населення<sup>2</sup>

м. Київ, 6 лютого 2019 р. – компанія «Новартіс Фарма» виводить на український ринок препарат Юперіо (надмолекулярний комплекс сакубітрил/валсартан), що є першим представником нового класу лікарських засобів для терапії ХСН АРНІ (ангіотензинових рецепторів і неприлізину інгібітор). Показання для застосування препарату: лікування ХСН у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

«Люди, які живуть із серцевою недостатністю, відчувають симптоми, що суттєво обмежують фізичну активність і якість життя. Компанія «Новартіс» провела крупномасштабне клінічне дослідження, у якому порівнювалися сакубітрил/валсартан (Юперіо) та існуючий «золотий стандарт» терапії даного захворювання. Завдяки появі на ринку препарату Юперіо тисячі українських пацієнтів із ХСН отримають можливість жити довше і більш якісним життям», – відзначила голова представництва «Новартіс Фарма» в Україні Манана Гамісонія.

Вражаючи результати з ефективності препарату продемонструвало подвійне сліпе міжнародне клінічне дослідження фази III PARADIGM-HF за участю 8442 хворих із 47 країн. У дослідженні взяли участь пацієнти із ХСН II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (менше 40%). На додаток до звичайної рекомендованої терапії пацієнти мали отримувати сакубітрил/валсартан або еналаприл<sup>1</sup>.

За результатами дослідження препарат сакубітрил/валсартан довів свою перевагу над «золотим стандартом» лікування еналаприлом за всіма основними кінцевими точками: зниження ризику серцево-судинної смерті та першої госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності на 20%, зниження ризику раптової смерті на 20%, зниження ризику смерті від усіх причин на 16%. Було доведено, що тривалість життя у пацієнтів, які застосовували сакубітрил/валсартан, зросла порівняно з тими, хто отримував еналаприл. При цьому безпека сакубітрилу/валсартану співставна з еналаприлом<sup>1</sup>. Через очевидну перевагу терапії препаратом сакубітрил/валсартан дослідження PARADIGM-HF було достроково припинене з етичних міркувань<sup>1</sup>, і отримане схвалення регуляторного органу США – FDA.

Виведення на ринок сакубітрилу/валсартану (Юперіо) докорінно змінює підхід до лікування ХСН. Сьогодні він є єдиним препаратом, який довів свою перевагу в лікуванні ХСН над існуючим «золотим стандартом» терапії даного захворювання.

**Заява про обмеження відповідальності**

Цей прес-реліз містить прогностичні заяви, які можна ідентифікувати за такими словами, як «можливий», «очікуваний», «портфель розробок», «продуктовий портфель», «обов'язковий», «плани», «виведення на ринок», «займає вигідне ринкове становище» чи подібними термінами, або за явним чи непрямым обговоренням щодо потенційного отримання реєстраційного посвідчення чи маркування засобу Юперіо®, або щодо майбутніх доходів від реалізації засобу Юперіо®. Ви не повинні повністю покладатися на ці заяви. Такі прогностичні заяви базуються на наших поточних переконаннях та очікуваннях стосовно майбутніх явищ, отже на них можуть впливати відомі й невідомі ризики та невизначеності. Якщо один чи декілька з цих ризиків або невизначеностей виникнуть або якщо основні припущення виявляться невірними, фактичні результати можуть суттєво відрізнятись від тих, що викладені у прогностичних заявах. Не може бути жодних гарантій, що засіб Юперіо® буде схвалений для продажу на будь-якому ринку або в будь-який конкретний час. Також не може бути жодних гарантій, що за умови схвалення біоаналог засобу буде затверджений для всіх показань до застосування. Крім того, не може бути жодних гарантій, що засіб Юперіо® буде користуватися широким попитом у майбутньому. Зокрема, на наші очікування щодо таких засобів можуть впливати, серед іншого, заходи з боку регуляторних органів або державне регулювання в цілому; невизначеність, притаманна дослідженням та розробці, включаючи результати клінічних випробувань та додатковий аналіз існуючих клінічних даних; конкуренція в цілому, включаючи потенційне схвалення альтернативних засобів; глобальні тенденції обмеження витрат на охорону здоров'я, включаючи постійний ціновий тиск; результати судових розглядів, включаючи спори з питань інтелектуальної власності або інші юридичні заходи, спрямовані на запобігання або обмеження продажу засобу Юперіо® компанією «Новартіс»; переваги лікарів у призначенні препаратів; загальні економічні умови та умови галузі; питання безпеки, якості чи виробництва, а також інші ризики та фактори, згадані в поточній формі 20-F компанії «Новартіс АГ», що зберігається в архіві Комісії з цінних паперів та бірж США. В цьому прес-релізі компанія «Новартіс» надає інформацію, актуальну на цю дату, і не бере на себе жодних зобов'язань стосовно оновлення будь-яких прогностичних заяв, що містяться в цьому прес-релізі, в результаті отримання нової інформації та виникнення майбутніх явищ або будь-яким іншим чином.

**Про компанію «Новартіс»**

«Новартіс» працює, переосмислюючи підхід до медицини заради поліпшення якості й тривалості життя людей. Будучи провідною міжнародною фармацевтичною компанією, ми застосовуємо новітні наукові досягнення і цифрові технології при створенні інноваційних препаратів для вирішення найгостріших медико-соціальних проблем. «Новартіс» протягом багатьох років входить у верхні рядки міжнародних рейтингів компаній, що інвестують у дослідження і розробки. Наші препарати отримують майже 1 млрд осіб по всьому світу, і ми постійно працюємо над пошуком інноваційних рішень для збільшення доступу пацієнтів до необхідної терапії. У компаніях групи «Новартіс» працюють близько 125 тис. співробітників, які представляють 140 національностей. Дізнатися докладніше про «Новартіс» можна на сайті [www.novartis.com](http://www.novartis.com).

**Відділ зв'язків із громадськістю**  
Ганна Акопян  
+38 (044) 495 28 66  
[anna.akopyan@sandoz.com](mailto:anna.akopyan@sandoz.com)

\* Сакубітрил/валсартан зареєстрований в Україні під торговою назвою Юперіо (наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, р/п: №UA/16691/01/01, №UA/16691/01/02, №UA/16691/01/03).

<sup>1</sup> McMurray et al. Eur J Heart Fail, 2014; 16: 817-825.

<sup>2</sup> Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart, 2007; Vol. 93: 1137-1146.

З М І С Т

| КАРДІОЛОГІЯ                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ацетилсаліцилова кислота у пацієнтів без кардіоваскулярних захворювань: нові дослідження та особливості національної профілактики. . . . . | 5  |
| Персоналізована антиангінальна терапія: роль раналазину М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко. . . . .                                                  | 10 |
| Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий . . . . .                                                                  | 14 |
| Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб. . . . .                                                                                 | 15 |
| Невідкладні стани у кардіології: актуальні питання та шляхи розв'язання. . . . .                                                           | 16 |
| Рандомизированное исследование эффективности и безопасности азилсартана медоксомила в сочетании с хлорталидом . . . . .                    | 19 |
| Сучасний погляд на ефективний контроль артеріального тиску у пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень . . . . .            | 25 |

Міністерство охорони здоров'я України  
Ужгородський національний університет  
Закарпатський обласний центр неврології та нейрохірургії  
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

13–15  
ЧЕРВНЯ  
2019 РОКУ

КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

10 років освітньому проєкту

м. Ужгород  
Ужгородський національний університет  
(великий конференц-зал)  
площа Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА  
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ  
КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

13 ЧЕРВНЯ  
ВІЗИТ ПРОФЕСОРА  
• Вторинна профілактика інсульту: диференційований підхід на основі підтипів/etiologiі  
Prof. Natan Bornstein, Israel  
ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ  
• Гострі питання інсульту  
Спільне засідання Української Асоціації Боротьби з Інсультом, Української Асоціації Нейрохірургії  
НАВЧАЛЬНИЙ КУРС  
• МРТ у практиці невролога – найважливіші аспекти  
ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ  
• Синдромальний підхід до діагностики та лікування болючих синдромів в неврологічній та нейрохірургічній практиці

14 ЧЕРВНЯ  
ВІЗИТ ПРОФЕСОРА  
• Стратегії відновлення у пацієнтів із порушенням свідомості  
Prof. Michael W. O'Dell, MD  
Professor of Clinical Rehabilitation Medicine, Weill Medical College, Cornell University, NewYork, USA  
МАЙСТЕР-КЛАС  
• Цервікогенний головний біль, Потилічна невралгія  
ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК  
• Розсіяний склероз: подальше вдосконалення діагностики та інновації у лікуванні  
ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ  
• Мультидисциплінарний підхід до захворювань периферичної нервової системи

15 ЧЕРВНЯ  
ВЕБІНАР  
«ІНСУЛЬТ – НАЙГАРЯЧІШІ ТЕМИ»  
• Нова ера у лікуванні гострого інсульту: в чому відмінності?  
Prof. A. Demchuk, Canada  
• Чи потрібно знижувати АТ при геморагічному та ішемічному інсульті?  
Prof. Derk Krieger, UAE  
НАУКОВИЙ СИМПОЗІУМ  
• Експертні питання клінічної неврології  
НАУКОВИЙ СИМПОЗІУМ  
• Важливі складові якісної допомоги у пацієнтів із спастичністю після інсульту

Тези приймаються до 1 травня 2019 року

SANOFI

ЮРІЯ-ФАРМ

NOBEL

MoviHealth  
Pharmaceutical company, Switzerland

MERZ

Генеральний інформаційний партнер:

Інформаційні партнери:

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛОКАР

Практична ангіологія

НЕЙРО NEWS

ТЕЗИ ПРИЙМАЮТЬСЯ ДО 1 ТРАВНЯ 2019 РОКУ

Додаткові інформація та реєстрація на сайті [WWW.UABI.ORG.UA](http://WWW.UABI.ORG.UA)  
Оргкомітет:  
Гуляєва Марина Віталівна, (067) 465-56-61  
Ел. пошта: [mgulyayeva@gmail.com](mailto:mgulyayeva@gmail.com)

Здоров'я України

7



## З М І С Т

## КАРДІОЛОГІЯ

Актуальні питання діуретичної терапії  
при хронічній серцевій недостатності

Л.Г. Воронков. . . . . 31

## Шлуночкові тахікардії:

звертаємося до підручника

О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць . . . . . 32

## Возможности кардиопротекции

в кардиологии и кардиохирургии:

акцент на фосфокреатин. . . . . 35

## Комбіноване застосування антиагрегантів

та антикоагулянтів . . . . . 39

## Рекомендації щодо ведення пацієнтів

із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією

викиду лівого шлуночка . . . . . 41

## Ефективність препарату Адвокард

у комплексному лікуванні пацієнтів після

перенесеного гострого коронарного синдрому

з елевацією сегмента ST

на ранніх етапах реабілітації

В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, О.В. Волошина, І.Е. Малиновська . . . . . 50

## РЕВМАТОЛОГІЯ

Роль фебуксостата в предупреждении церебральной  
и кардиореноваскулярной патологии . . . . . 3

## Системная красная волчанка

в практике семейных врачей:

ответы на часто задаваемые вопросы

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина . . . . . 27

## Діагностика та лікування спондилоартриту:

рекомендації NICE. . . . . 45

## Базисна терапія остеоартрозу:

переваги хондроїтину

та глюкозаміну . . . . . 48

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Ураження коронарних артерій

при неспецифічному аортоартеріїті

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус . . . . . 21

## Ефективність фіксованої комбінації

раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ)

у пацієнтів із гіпертензією та діабетом

Г. Сімоний . . . . . 46



**Довіра, заснована на доказах та досвіді\*, у реальній клінічній практиці в профілактиці ішемічного інсульту у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь<sup>1-3</sup>**

Доведений профіль ефективності у профілактиці інсульту та системної емболії при вдвічі меншому ризику фатальних кровотеч порівняно із варфарином<sup>1</sup>

Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок<sup>4,4</sup>

Просте та зручне дозування 1 раз на добу з високим рівнем прихильності пацієнтів<sup>1,3</sup>

**КСАРЕЛТО®** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як: застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать навані на даній час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, ділянки пупка і високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавні внутрішньочерепні кроволиви, аортозна розшарування вен стравоходу (аневризми чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньосудинні або внутрішньочерепні судинні аномалії. Одноразове застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефаронавими гестероном, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), полімерним гепарином (фундапаринус), т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, аценокумарин, дабігатран і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефаронавими гепарини призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, не асоційовані з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда-Пью). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції. Ефектоси на тлі прийому:** часті частоти від ≥1/100 до ≤1/100 – анемія (включаючи відповідні лабораторні параметри), запаморочення, головний біль, очні кроволиви (включаючи кроволиви у кон'юнктиву), артеріальна гіпертензія, гематоми, носова кровотеча, кровоовираження, кровотечі з язес, шлунково-кишкової кровотечі (включаючи ректальну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та животі, диспепсія, нирота, запор, діарея, флювміна, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, екзіма, шкірний та підшкірний кровоовиливи, біль у кінцівках, ургентальні кровотечі (включаючи гематурию і меноррагію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, загальне погіршення самопочуття та зниження активності (включаючи апатичність та астенію), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедури кровотечі (включаючи гіперспермічну анемію та кровотечі з ран), сени, свербіж з ранами. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування. Застереження.** Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають КСАРЕЛТО®, слід уникати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотеч. Рекомендується з обережністю застосовувати препарат при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч, у випадку серйозної кровотечі застосування КСАРЕЛТО® слід припинити. **Дозування. Додаткова інформація.** Інструкції по системній емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці КСАРЕЛТО® 20 мг 1 раз на добу чи дозу також є максимальною рекомендованою дозою. Лікування пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти КСАРЕЛТО® незгоді наступного дня подвійної лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

ку. Лікування ТГВ, ТЕЛА на профілактику рецидивів ТГВ і ТЕЛА. Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці КСАРЕЛТО® 15 мг дані на добу, після чого – по 20 мг КСАРЕЛТО® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА згідно наведеного режиму застосування препарату.

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

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч. Рішення про короткотривалу терапію (принаймні протягом 3 місяців) приймається, виходячи з наявності тимчасових факторів ризику (інфаркту, нещодавно перенесеної операції, травми, гемоблізації), а стосовно довготривалої – на підставі стійких факторів ризику або ідіопатичного ТГВ чи ТЕЛА. У разі пропуску таблетки КСАРЕЛТО® по 15 мг під час лікування по 15 мг препарату дані на добу (1-21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу КСАРЕЛТО®, щоб зберегти прийом 30 мг КСАРЕЛТО® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано. У випадку пропуску прийому таблетки під час режиму лікування один раз на добу (22 день і далі) пацієнту слід прийняти КСАРЕЛТО® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Таблетки слід вживати під час їжі. Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, препарат КСАРЕЛТО® може бути подрібнений та змішаний з водою або їжею м'якої консистенції, такою як йогурт, пюре, безалкогольні напій, приймаючи перорально. Після призначення пацієнту таблеток КСАРЕЛТО® 15 мг чи 20 мг у подрібненому стані препарат у вказаному вигляді необхідно приймати у безпечної дозі згідно з введеним їм. Таблетки КСАРЕЛТО® у подрібненому вигляді можуть бути виведені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням КСАРЕЛТО®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток КСАРЕЛТО® 15 мг або 20 мг у подрібненому стані, препарат у вказаному вигляді необхідно ввести через зонд одразу після епігастричного харчування. **Категорія лікування.** Зареєстровано в Україні: Байдорфарм АГ, Мюнхен, Німеччина. Тел: 170 176 13342, Берлін, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції.** – 24.02.2016.

\* Під виразом «докази та досвід» маються на увазі результати досліджень ROCKET AF та XANTUS.  
\* У дослідженні ROCKET AF для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю середнього ступеня (Кікр 30-49 мл/хв) доза КСАРЕЛТО® становила 15 мг.  
**Література:**  
1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 3: Tapparo et al. Bleeding in rivaroxaban users with AF. Clin Cardiol. 38, 2, 63-68 (2015). 3. A. John Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. European Heart Journal 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv103. 4. Keith A.A. Fox. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal (2011) 32, 2387–2394.

ТОВ «БАЙЕР»: 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01, www.bayer.ua

# Симптоматична гіперурикемія<sup>1\*</sup>



**Мультисистемне захворювання**  
Йти до мети. Щодня<sup>2,4</sup>

\* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності подагри та/або подгратного артрити у даній час чи в анамнезі.  
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р.  
2. Tausche AC, et al. Rheumatism 2014;34:1049.  
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:143-146.  
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14.

**Склад:** Діючі речовини: 1 таблетка, вкриті 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.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності подагри та/або подгратного артрити у даній час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** Подоро. 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 (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІК® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне вимірювання концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** – у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через нирки та нирками. Після перорального застосування \*Фебуксостат у дозі 80 мг приблизно 60 % виводиться із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводиться з калом. Порушення ниркової функції не впливає на фармакокінетику фебуксостату. Не рекомендується застосовувати пацієнтам з щемальною хворобою серця або застійною серцевою недостатністю. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подорою були застереження (напад) подагри, порушення функції печінки, діарея, нирота, головний біль, запаморочення та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Кінемія в крові.** За ретельно. **Виробник.** Менарін-Фон Хейден ГмбХ, Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. **За детальними інформаціями звертайтеся до Інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України № 464 від 22.02.2019 р. Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**  
Р.П. МНУА/13527/01/01, МНУА/13527/01/02.  
Аденурік® © застосовують торговельно-марковий Teijin Limited Tokyo, Japan

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менарін Україна ГмбХ»  
Адреса: м.Київ, вул. Березнявська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

UA\_Adn\_02\_2019\_V1\_Print. Дата затвердження до друку: 21.03.2019



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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

**Адреса для листів:**  
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69»,  
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, 11.  
Підписано до друку: травень 2019 р.  
Замовлення № 0000107. Наклад **15 000** прим.

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.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України<sup>®</sup>  
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 разів 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. Генерала Шаповала, 2**

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

|                          |                                |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|--------------------------|---|------------|--|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Дата здійснення операції | Сума:                          |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Платник:                       |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Місце проживання:              |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Отримувач:                     | ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»<br>ПАТ «УкрСиббанк» |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Код ЄДРПОУ:              | 3                              | 8                                                                         | 4 | 1 | 9 | 7 | 8 | 5 | Розрахунковий рахунок: |   |   |   |   |   |   |   | МФО банку:               |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | 2                              | 6                                                                         | 0 | 0 | 7 | 6 | 2 | 8 | 5                      | 3 | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 0                        | 0 | 5          |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Призначення та період платежу: |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   | Контролер:               |   | Бухгалтер: |  | Касир: |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Платник:                       |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   | Дата здійснення операції |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Сума:                    |                                |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Платник:                       |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Місце проживання:              |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Отримувач:                     | ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»<br>ПАТ «УкрСиббанк» |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   |                          |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Код ЄДРПОУ:              | 3                              | 8                                                                         | 4 | 1 | 9 | 7 | 8 | 5 | Розрахунковий рахунок: |   |   |   |   |   |   |   | МФО банку:               |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | 2                              | 6                                                                         | 0 | 0 | 7 | 6 | 2 | 8 | 5                      | 3 | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 | 1 | 0                        | 0 | 5          |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Призначення та період платежу: |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   | Контролер:               |   | Бухгалтер: |  | Касир: |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|                          | Платник:                       |                                                                           |   |   |   |   |   |   |                        |   |   |   |   |   |   |   | Дата здійснення операції |   |            |  |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



М.І. Лутай, д. мед. н., професор; Г.Ф. Лисенко, к. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

# Персоналізована антиангінальна терапія: роль ранолазину

Чинні міжнародні та вітчизняні рекомендації визначають оптимальну медикаментозну терапію стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) як поєднання антиангінальних засобів ( $\geq 1$ ) та препаратів для запобігання кардіоваскулярним (КВ) ускладненням. Така терапія передбачає призначення:

- швидкодіючих нітратів для купірування і ситуативної профілактики стенокардії;
- антиангінальних препаратів (1-ї та 2-ї лінії) — для попередження нападів та покращення якості життя;
- антитромбоцитарних — ацетилсаліцилової кислоти та гіполіпідемічних засобів (статинів) — для покращення прогнозу пацієнтів.

Наявність супутніх артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності (СН), цукрового діабету (ЦД) чи хронічного захворювання нирок є показанням для призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, вони також є прогноз-модифікуючими складовими лікування [1].

Разом із тим призначення антиангінальної терапії конкретному хворому нерідко є складною задачею для практикуючого лікаря. Наприклад, за даними Австралійського реєстру CADENCE, у 48% пацієнтів, які нібито «оптимально контролювали» симптоматику, залишалися напади стенокардії ( $>1$  на тиждень), а 37% із них відзначали больові епізоди майже щодня. У цьому дослідженні брали участь переважно типові пацієнти з амбулаторного прийому кардіолога; хворі похилого віку (у середньому 71 рік); майже кожен другий — після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [2].

Важливе питання стосується реальної оцінки клінічних проявів ІХС з боку спеціалістів-медиків. Так, результати обсерваційного дослідження APPEAR (Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief) засвідчили, що наявність стенокардії лікарі часто недооцінюють. Це стосується приблизно 40% пацієнтів, більшості з яких до початку спостереження встигли виконати реваскуляризацію міокарда (57%) [3]. Загалом, за даними клінічних випробувань, існуючих реєстрів та мета-аналізів, приблизно у третини хворих зберігаються напади стенокардії незважаючи на проведення реваскуляризації міокарда. У 25% пацієнтів повернення ангінального болю спостерігається приблизно через 5 років після ЧКВ [4]. Серед осіб із супутнім ЦД більше половини скаржаться на відновлення нападів уже до кінця першого року після ендovasкулярних чи хірургічних втручань. За нашими даними, клінічні (больовий синдром) чи електрокардіографічні (ЕКГ) (депресія сегмента ST під час навантажувальних проб) ознаки ішемії міокарда виявлялись у 9% пацієнтів у разі повної і у 14% — неповної реваскуляризації міокарда через місяць після стентування. Через рік відповідні показники становили 11% у випадках із повною реваскуляризацією міокарда та 14% — неповною.

Тобто ендovasкулярні та хірургічні методи реваскуляризації — ЧКВ чи аортокоронарне шунтування (АКШ) — не завжди гарантують пацієнтам зі стабільною ІХС повну ліквідацію клінічної симптоматики.

У нещодавно завершеному дослідженні BRIDGE (Stable Angina: PeRception of Needs, Quality of Life and ManaGement of Patients) хворі, які пройшли ЧКВ за порадою лікарів, відзначали повторну появу симптомів протягом року [5]. Подібні результати були отримані у першому, плацебо-контрольованому за даними ЧКВ, дослідженні ORBITA (Objective Randomized Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina), яке продемонструвало відсутність переваг ендovasкулярного втручання перед медикаментозним лікуванням щодо симптоматики стенокардії та підвищення толерантності до фізичних навантажень [6]. Міжнародні експерти пов'язують подібні факти з тим, що не у всіх випадках за допомогою стентування можна досягти повної анатомічної реваскуляризації міокарда, а отже, пацієнти і надалі потребують фармакотерапії [7].

Традиційна трійка препаратів 1-го ряду —  $\beta$ -адреноблокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БМК), швидкодіючі нітрати — характеризується беззаперечною антиангінальною ефективністю. Ці медикаменти доступні для більшості пацієнтів і в усьому світі мають прийнятну аптечну ціну. Проте, незважаючи на великий історичний та практичний досвід використання, усі вони не вивчалися системно у форматі сучасної доказової медицини, що періодично спричиняє серйозні дискусії про їхній особливий «першорядний» статус для хворого на стабільну ІХС. Виключенням можуть бути хіба що швидкодіючі нітрати, які не мають альтернативи для симптоматичного купірування ангінальних нападів. Деякі препарати (зокрема, ранолазин), які сьогодні належать до 2-го ряду, мають більшу і набагато сучаснішу науково-довказову базу щодо лікування стенокардії. Разом із тим для всіх, без винятку, існуючих антиангінальних засобів — як 1-го так і 2-го ряду, немає переконливих доказів щодо впливу на прогноз захворювання і можливості запобігання КВ-ускладненням.

Багатьом пацієнтам для контролю клінічних симптомів доводиться призначати комбіноване лікування двома та більше препаратами. Доказова база стосовно комбінованої антиангінальної терапії містить ще менше даних, існуючі рекомендації не дають чітких інструкцій щодо вибору оптимальних поєднань різних класів медикаментів. Як результат — не завжди враховуються патофізіологія захворювання конкретного пацієнта, взаємодія відповідних засобів, вплив супутньої патології тощо.

Певні складнощі у зв'язку з недостатньою ефективністю стандартної терапії виникають у пацієнтів з особливими формами стенокардії. Наприклад, при вазоспастичній стенокардії ББ протипоказані, а ефективні дози БМК значно перевищують звичайні та потребують відповідального спостереження з боку лікарів після їхнього призначення. Традиційна терапія часто не забезпечує адекватного контролю симптомів при мікрovasкулярній стенокардії. Разом із тим ця форма, за даними деяких авторів, зустрічається приблизно в 40% випадків стабільної стенокардії, переважно у жінок на тлі інтактних або малозмінених коронарних артерій (КА). Рефрактерна стенокардія визначається як хронічний стан, спричинений клінічно підтвердженою рекурентною ішемією міокарда (за наявності ураження КА), який не піддається адекватному контролю незважаючи на поєднання медикаментозної терапії, ангіопластики (ЧКВ) чи АКШ. При цьому, за наявними даними, прогноз таких хворих мало відрізняється від популяційного щодо стабільної ІХС. Тому, як зазначив Ranil de Silva на Європейському конгресі кардіологів (2015), зусилля стосовно лікування рефрактерної стенокардії варто спрямувати на усунення клінічної симптоматики та поліпшення якості життя пацієнтів. Проте нині для цієї форми стенокардії немає чітко визначених стандартів лікування. Наявні немедикаментозні заходи (*enhanced external counterpulsation* — підсилена зовнішня контрапульсація; *transcutaneous electrical nerval stimulation* — черезшкірна



М.І. Лутай



Г.Ф. Лисенко

електрична нейростимуляція; *spinal cord stimulation* — стимуляція спинного мозку) використовувались в одиничних невеликих дослідженнях, а отже, їхня терапевтична ефективність потребує додаткового вивчення і підтвердження. Міжнародні експерти рекомендують не відмовлятися у таких хворих від підбору ефективного медикаментозного лікування і, за показаннями, — від повторних реваскуляризаційних процедур.

Актуальність питання щодо персоналізації лікування стабільної стенокардії навіть спонукала експертів-кардіологів розробити новий підхід, що полягає у визначенні найоптимальнішого варіанта медикаментозної терапії для кожного пацієнта з урахуванням індивідуальних потреб та особливостей, патофізіологічних механізмів захворювання, показників артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), незалежно від ряду, до якого належить обраний антиангінальний препарат (рис. 1) [7].

З огляду на запропонований підхід, у деяких складних клінічних випадках першочерговим вибором для лікування стенокардії може стати препарат **ранолазин**. Він є першим представником блокаторів пізніх натрієвих каналів. Цей лікарський засіб був запатентований ще 1986 р., але спочатку використовувався у невеликих дозах (по 90, 180, 360 мг/добу), які виявилися недостатньо дієвими для профілактики стенокардії. Після визначення сучасних терапевтичних дозувань із 2006 р. ранолазин схвалений для клінічного використання у США, а з 2008 р. — у Європі. За даними 2018 р., ранолазин увійшов у топ-10 серцево-судинних препаратів, що найбільше продавались у світі. Він затверджений для терапії стабільної стенокардії Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та препаратів США (FDA), для симптоматичного лікування пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, резистентною стосовно іншої терапії, Європейським агентством із лікарських засобів (EMA). Рекомендовані нині дози ранолазину становлять 500 чи 1000 мг двічі на день, лікарська форма — з уповільненим вивільненням.

## Фармакологічні характеристики, механізм дії ранолазину

Точний механізм дії ранолазину до кінця не визначений, проте відомо, що він сприяє окисненню глюкози, стимулюючи анаеробний метаболізм в умовах ішемії. Завдяки цьому механізму спочатку препарат відносили до метаболічних засобів, що модулюють енергетичний обмін в ішемізованих кардіоміоцитах за рахунок активації процесів окиснення глюкози. Пізніше було показано, що він дозозалежно пригнічує пізній потік

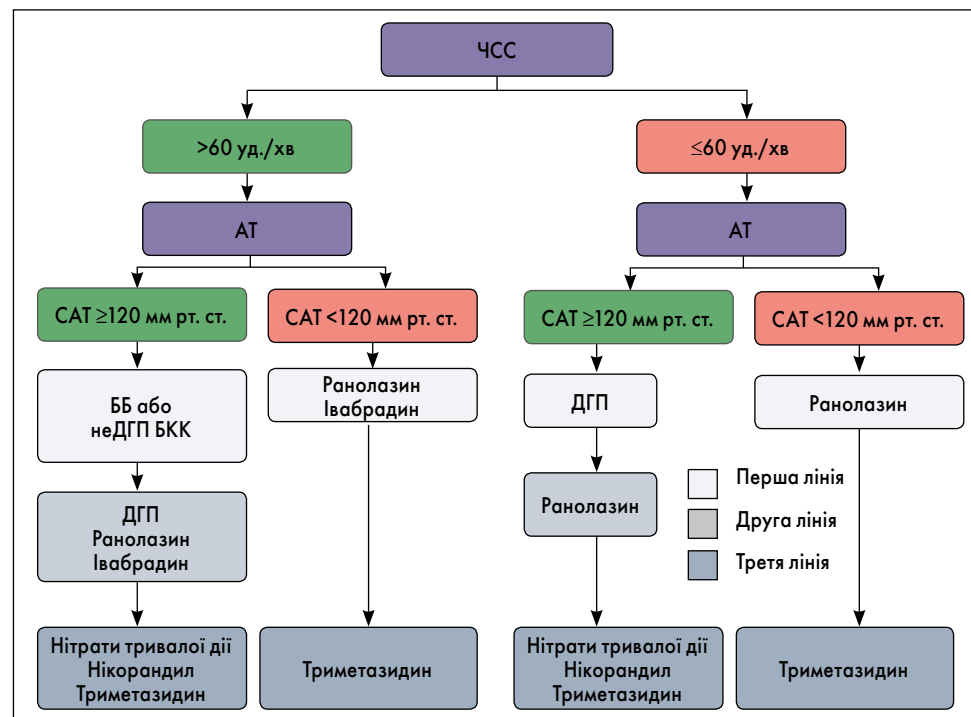


Рис. 1. Алгоритм визначення найоптимальнішого варіанта медикаментозного лікування з урахуванням індивідуальних показників АТ та ЧСС

Примітки: CAT — систолічний АТ; ДГП — дигідропіридин. Адаптовано за Manolis A. et al., 2016



іонів натрію у клітини міокарда, знижує їхню внутрішньоклітинну концентрацію і, відповідно, запобігає надлишковому натрій-залежному накопиченню іонів кальцію та пов'язаним із ним негативним наслідкам для міокарда [9, 10]. Вважається, що саме цей механізм під час ішемії зменшує внутрішньоклітинний іонний дисбаланс і забезпечує оптимальне діастолічне розслаблення міокарда. Зменшення напруження у період діастолі сприяє покращенню перфузії міокарда, включно з ішемізованими зонами, що, ймовірно, забезпечує антиангінальний/антиішемічний ефект препарату. Є клінічні свідчення позитивного впливу ранолазину на ендотеліальну функцію пацієнтів зі стабільною ІХС. Так, призначення препарату в дозі 2000 мг/добу сприяло збільшенню ендотеліальної вазодилатації під час проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії [11]. Використання ранолазину асоціювалось із меншими значеннями маркерів запалення, показниками С-реактивного білка і симетричного диметиларгініну.

Препарат здатний дозозалежно подовжувати інтервал QT, що потребує відповідного лікарського контролю. Зазначені зміни ЕКГ були найбільшими у хворих з печінковою недостатністю. Крім того, на тлі прийому препарату в деяких випадках спостерігалися зниження амплітуди та двогорбисті зубця Т. Вважається, що цей вплив зумовлений блокадою не тільки пізнього натрієвого потоку (скорочує шлуночковий потенціал дії), але й швидкого ректифікаційного калієвого току (подовжує шлуночковий потенціал дії).

Після перорального прийому ранолазину в формі пролонгованої дії максимальна концентрація препарату реєструється у плазмі крові через 2-6 годин. Вживання їжі не впливає на швидкість і повноту всмоктування засобу. Період напіввиведення ранолазину після перорального прийому становить приблизно 7 годин. Препарат майже повністю метаболізується за допомогою печінкових цитохромів (переважно CYP 3A4, меншою мірою CYP 2D6) з утворенням великої кількості метаболітів, з яких до 70% елімінуються нирковим шляхом, близько 25% – через шлунково-кишковий тракт. Слід зауважити, що ранолазин є достатньо потужним інгібітором глікопротеїну-Р і слабким інгібітором CYP 3A4, CYP 2D6 та CYP 2B6, що слід враховувати, призначаючи його разом з іншими лікарськими засобами. Фармакокінетика ранолазину не залежить від статі та віку хворих. У пацієнтів із низькою вагою, застійною СН, середньої тяжкості / тяжкою нирковою та печінковою недостатністю концентрація препарату підвищується, що вимагає певної обережності щодо його застосування.

#### Антиангінальна ефективність ранолазину

Систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень (РКД), дані цілого ряду невеликих робіт і кокранівський метааналіз показали, що ранолазин у дозах 1000-2000 мг/добу ефективно полегшує симптоми стабільної стенокардії, підвищує толерантність до фізичних навантажень, зменшує прояви безбольової ішемії міокарда. Антиангінальна ефективність ранолазину є аналогічною дії інших лікарських засобів, рекомендованих при стенокардії [10]. Препарат суттєво не впливає на основні гемодинамічні показники, АТ і ЧСС, а також внутрішньосерцеву провідність і скоротливу функцію міокарда. Зазначені особливості

дозволяють використовувати його у широкого загалу пацієнтів за наявності гіпотензії, брадикардії, при порушеннях серцевого ритму та провідності. Препарат також можна призначати хворим із супутньою патологією, зокрема хронічним обструктивним захворюванням легень тощо. У чинних рекомендаціях з лікування стабільної коронарної хвороби Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013) та Американської асоціації серця (AHA, 2012) ранолазин визначений як антиангінальний засіб ІІа класу.

У рандомізованих дослідженнях (MARISA, ERICA, CARISA) доведено антиангінальну ефективність ранолазину у хворих на ІХС, яку оцінювали за збільшенням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням кількості нападів стенокардії та потреби у нітрогліцерині (НГ). Призначення препарату було безпечним. Побічні реакції включали запаморочення, закріп, нудоту, а також потенційну можливість подовження коригованого інтервалу QT. У дослідженні MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) за участю 191 хворого зі стенокардією напруження вивчали ефективність трьох доз препарату: 500, 1000 та 1500 мг двічі на день. Усі дози ранолазину виявились ефективнішими, ніж плацебо щодо зниження частоти нападів стенокардії та збільшення тривалості дозованого фізичного навантаження (ДФН) у середньому на 94, 103 та 116 секунд відповідно ( $p < 0,005$ ) [12]. У РКД ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) було включено 565 пацієнтів із підтвердженою ІХС, що мали не менше трьох нападів стенокардії щотижня незважаючи на прийом максимальної дози амлодипіну (10 мг). Приєднання до терапії ранолазину по 1000 мг два рази на день протягом шести тижнів супроводжувалося достовірним зниженням частоти ангінальних нападів порівняно з лікуванням амлодипіном + плацебо (2,88 проти 3,31 епізоду на тиждень відповідно;  $p = 0,028$ ). До 2,03 таблетки скоротилася потреба у НГ проти 2,68 – на монотерапії амлодипіном;  $p = 0,014$  [13]. У дослідженні CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) пацієнти були рандомізовані у три паралельні групи. Первинна мета полягала у порівнянні впливу додаткового призначення ранолазину (по 750 чи 1000 мг двічі на день) на показник тривалості ДФН під час проби на тремлі проти плацебо. Всі учасники ( $n = 823$ ) до початку дослідження мали персистуючі симптоми тяжкої стабільної стенокардії зі середньою частотою 4,5 нападу на тиждень незважаючи на застосування терапевтичних доз атенололу, амлодипіну чи дилтіазему. Ранолазин підвищував толерантність до навантаження, подовжуючи тривалість тесту в середньому на 115,6 с проти 91,7 с у групі плацебо;  $p = 0,01$  незалежно від супутньої терапії [14].

R. Venkataraman et al. [15] вивчали вплив ранолазину на міокардіальну перфузію за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії. Хворим на ІХС із дефектами перфузії під час виконання тесту на тремлі ( $n = 20$ ) протягом чотирьох тижнів призначали терапію ранолaziном у дозі 1000 мг двічі на день на додаток до базових антиангінальних засобів. Як результат, на тлі лікування ранолaziном спостерігалася подовження тривалості навантаження у середньому на 32 с ( $p = 0,017$ ); зменшення частоти нападів стенокардії у 15 із 20 хворих (75%) та покращення перфузії міокарда у 14 (70%).

Ранолазин виявився ефективним антиішемічним засобом у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) (нестабільною стенокардією / інфарктом міокарда [IM] без підйому сегмента ST) у РКД MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Myocardial Infarction 36). Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групи ранолазину ( $n = 3279$ ) чи плацебо ( $n = 3281$ ). Пацієнти отримували ранолазин (спочатку внутрішньовенно, потім по 2000 мг на добу у два прийоми) або плацебо на додаток до стандартної терапії (аспірин – 95%, ББ – 89%, статини – 78%). Термін спостереження становив близько року. Первинна кінцева точка (смертність від КВ-причин, ІМ та рецидивуюча ішемія міокарда) не відрізнялась у групах ранолазину і плацебо (21,8 та 23,5%, відносний ризик [BP] 0,92). Не було відмінностей і за показниками КВ-смертності та ІМ. Достовірно нижчою на тлі призначення ранолазину була частота епізодів рецидивуючої ішемії міокарда (13,9 проти 16,1% у групі плацебо,  $p = 0,03$ ). Аналіз додаткових кінцевих точок також підтвердив антиангінальну ефективність препарату. Різнитиця у 23% на користь ранолазину стосувалася ризику погіршення перебігу захворювання, що визначався як ЕКГ-зміни, які потребували госпіталізації або термінової реваскуляризації міокарда, а також збільшення функціонального класу (ФК) стенокардії. Вірогідність призначення додаткового антиангінального засобу за умови використання ранолазину також була меншою на 19%. Автори дослідження зауважили, що хоча препарат і не мав вірогідного прогностичного впливу, все ж підтвердив свою потужну антиангінальну та антиішемічну дію у пацієнтів з особливо тяжкими проявами захворювання [16].

Деякі міжнародні експерти наголошують, що ранолазин є дієвою та безпечною складовою комбінованої антиангінальної терапії стабільної ІХС, особливо за необхідності «агресивного» лікування тяжкої стенокардії. Р. Stone звернув увагу на той факт, що терапевтичний ефект препарату виявився тим вищим, чим більшими були прояви «гемодинамічного і міокардіального стресу», з відповідною клінічною картиною захворювання [17]. Наприклад, у РКД MERLIN максимальний ефект, включно з покращенням прогностичного показника, первинної кінцевої точки, спостерігався у хворих з ГКС та підвищеними значеннями натрійуретичного пептиду. У дослідженнях ERICA та MARISA найкращі результати лікування відзначали у пацієнтів, які попередньо мали найбільше нападів стенокардії та найвиразніші прояви ішемії міокарда, індукованої ДФН. Відомо, що патологічні чинники (гемодинамічні та метаболічні), задіяні під час ішемії, здатні активувати й підтримувати відкритими пізні натрієві канали. Автор припускає, що у зв'язку з цим патогенетичним підґрунтям антиангінального/антиішемічного ефекту ранолазину може бути реалізація його основного механізму – блокади пізнього натрієвого потоку.

#### Рефрактерна стенокардія

Ціла серія робіт засвідчила ефективність ранолазину у хворих з рефрактерною стенокардією. R. Garberich et al. протягом року спостерігали за такими пацієнтами ( $n = 141$ ), оцінюючи ФК стенокардії, прийом медикаментів, потребу у стаціонарному лікуванні та реваскуляризації, частоту ІМ та смертність [18]. Учасники дослідження – переважно

чоловіки (75%), середній вік – 64,7 року. З урахуванням недостатньої ефективності попередньої антиангінальної терапії ранолазин призначали як додатковий засіб у рекомендованих терапевтичних дозах. До кінця терміну спостереження препарат продовжували приймати 65,3% хворих, переважна більшість (90,7%) використовували дозування 500 мг двічі на день. Відмова від лікування була пов'язана з побічними реакціями у 15% випадків ( $n = 21$ ), проведенням реваскуляризації міокарда – у 5% ( $n = 7$ ), вартістю препарату – у 4% ( $n = 5$ ), неефективністю – у 5% ( $n = 8$ ), вартістю і неефективністю – у 3% ( $n = 4$ ), смертю – у 1,5% ( $n = 2$ ), з невідомими причинами – у 1,5% ( $n = 2$ ). При цьому відсоток хворих, у яких клінічний стан суттєво покращився (зменшення ФК стенокардії більше ніж на 2 пункти), був вірогідно вищим за умови постійного прийому ранолазину (51,8 проти 23,1% на тлі відміни препарату;  $p = 0,003$ ).

Показовим є невелике обсерваційне дослідження за участю хворих ( $n = 25$ ) із тяжкою стенокардією на рівні III-IV ФК, більшість – після коронарної реваскуляризації. Усі пацієнти постійно приймали у середньому по 3,6 антиангінального засобу [19]. Ранолазин додавали як 4-й чи 5-й препарат у зв'язку з недостатньою ефективністю попередньої терапії. Термін спостереження після призначення ранолазину становив два роки. Для порівняння використовували дані за дворічний період до початку терапії. У більшості учасників (68%) використання досліджуваного препарату супроводжувалося зменшенням кількості та тяжкості симптомів стенокардії. Важливим результатом випробування можна вважати той факт, що прийом ранолазину супроводжувався удвічі меншою потребою (-54,5%) у госпіталізації пацієнтів.

Ще в одному дослідженні (Texas Southwestern Medical Center, Даллас, США) за участю пацієнтів ( $n = 18$ ) з рефрактерною стенокардією традиційна антиангінальна терапія з використанням  $>2$  лікарських засобів (ББ, БКК та нітрати пролонгованої дії) не забезпечувала адекватного контролю клінічної симптоматики [20]. Пацієнти свідчили про поганий стан та низьку якість життя у зв'язку з частими тяжкими нападами стенокардії (в середньому 14 разів на тиждень) та необхідністю приймати НГ (у середньому 10 разів на тиждень). Призначення ранолазину розпочинали зі стартової дози 500 мг двічі на добу, з наступним її підвищенням до 1000 мг двічі на добу через два тижні. Терапія виявилася ефективною. У групі ранолазину кількість нападів стенокардії зменшилася з 14 до 0,7 на тиждень, а потреба у НГ скоротилася до нуля. У 8 із 18 хворих (близько 44%) напади стенокардії зникли взагалі. Тільки троє пацієнтів не відреагували на лікування (у них дозу ранолазину з різних причин не підвищували). Автори дослідження зробили висновок щодо ефективності приєднання ранолазину до терапії хворих із тяжкою стенокардією після реваскуляризації міокарда, рефрактерною до стандартних антиангінальних засобів.

Ми маємо власний досвід ефективного лікування тяжкої рефрактерної стенокардії з використанням ранолазину на додаток до традиційних препаратів (ББ, дигідропіридинового БКК, аспірин, клопидогрель, статини, НГ). Пацієнт, чоловік віком 68 років, до призначення ранолазину скаржився на ангінальний біль при незначних фізичних навантаженнях,

Продовження на наступній стор.



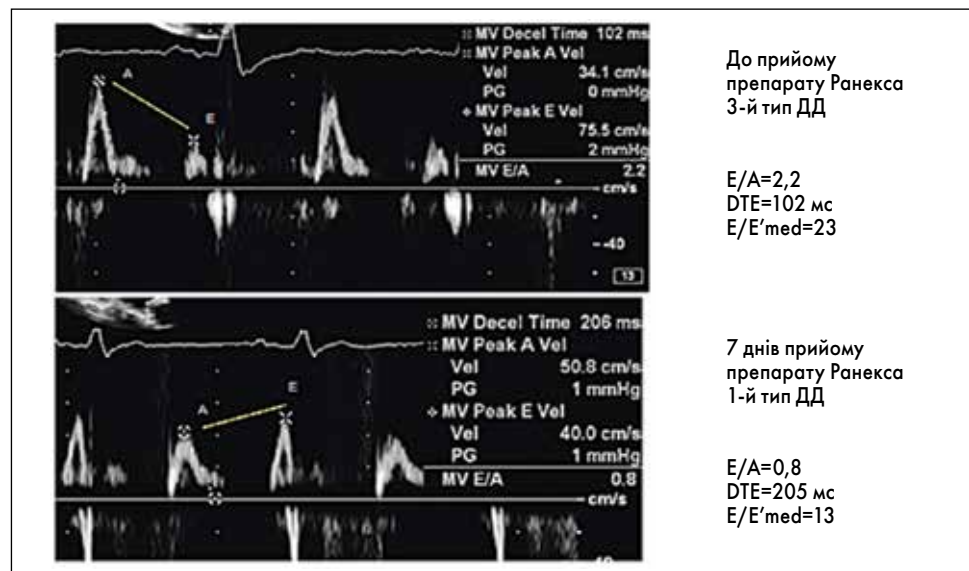
Початок на стор. 10

приймав НГ — до 10 таблеток щодня. В анамнезі — перенесені ІМ (2010, 2014), неодноразові ЧКВ (балонна ангіопластика — 1999, 2002, 2010; 7 DES у правій КА — 2002, 2004, 2007, 2014). Супутні захворювання — ЦД 2-го типу, АГ, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок. Призначення ранолазину в дозі 1000 мг двічі на день через сім днів сприяло суттєвому покращенню клінічного стану і збільшенню тривалості ДФН на тремілі на 56 с. За даними ехокардіографії (рис. 2), відзначали покращення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Препарат був рекомендований для подальшого постійного прийому [21].

#### Мікроеваскулярна стенокардія

За результатами серії пілотних досліджень ранолазин виглядає перспективним засобом для лікування мікросудинної стенокардії. S. Tagliamonte et al. (2014) спостерігали зростання резерву коронарного кровотоку (РКК) під впливом ранолазину (1000 мг/добу) у 58 пацієнтів зі стенокардією, дефектами перфузії міокарда, але без обструктивних уражень КА. РКК, важливий показник стану мікроеваскулярного русла, визначали як співвідношення максимальної швидкості діастолічного коронарного кровотоку, індукованої дипіридамолом, до швидкості у стані спокою за даними трансторакальної доплерографії передньої низхідної гілки лівої КА. Після восьми тижнів лікування РКК суттєво зріс при використанні ранолазину і не змінився у групі плацебо. Визначення динаміки РКК на тлі прийому ранолазину було метою ще одного пілотного дослідження з подвійним сліпим плацебо-контролем у пацієнтів із мікроеваскулярною стенокардією. Як метод обстеження використовували позитронно-емісійну томографію. Для стимуляції максимального коронарного кровотоку використовували аденозин. Учасниками дослідження були хворі (n=31) зі стенокардією без обструктивних уражень КА і коронарної кальцифікації. Термін спостереження становив один місяць. Ранолазин титрували, починаючи із 500 мг двічі на день протягом тижня, а надалі по 1000 мг двічі на день. Як результат — прийом ранолазину порівняно із плацебо асоціювався зі статистично вірогідним зростанням РКК (p=0,005) [22].

P. Mehta et al. вивчали ранолазин (по 500-1000 мг двічі на день) у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні за участю 142 жінок зі стенокардією напруження, але без обструктивного ураження КА [23]. Термін спостереження становив два тижні. Результати не досягли вірогідності (можливо через короткий термін спостереження). Проте у підгрупі з порушеннями коронарного резерву до початку лікування було відзначено ефективність ранолазину. E. Rayner-Hartley et al. оцінювали ефективність ранолазину в 31 хворого на тяжку рефрактерну мікроеваскулярну стенокардію, 27 учасників — жінки, середній вік — 57 років [24]. Тяжкість клінічних симптомів визначали за допомогою Сіетлівського опитувальника при стенокардії (Seattle Angina Questionnaire) і показниками щодо якості життя пацієнтів із використанням відповідних анкет і шкал. Терапія ранолазином протягом шести тижнів значно покращила клінічний статус хворих. Один із найпоказовіших результатів дослідження полягав у тому, що після лікування пацієнти майже утричі рідше зверталися по допомогу до медичних закладів (35,5 проти



**Рис. 2.** Поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка через 7 днів прийому препарату Ранекса (ранолазин) у дозі 1000 мг двічі на добу (власні дані авторів)

93,5% до початку терапії; p<0,01). Аналогічні результати (зменшення клінічних проявів мікроеваскулярної стенокардії та поліпшення якості життя) після 6-тижневої терапії ранолазином (n=65) отримали також S. Saha et al. (2017).

#### Ранолазин для лікування вторинної стенокардії

A. Amin та B. Kim описали два клінічних випадки щодо ефективності ранолазину в жінки (31 рік) та чоловіка (49 років) з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП) і клінічною симптоматикою стенокардії. Автори пояснювали терапевтичну дію препарату блокуючим впливом на пізній натрієвий потік, що приводить до зниження діастолічного напруження гіпертрофованої стінки ЛШ і, відповідно, покращує коронарну перфузію, попереджаючи появу ішемії міокарда. В обох випадках були виключені обструктивні ураження КА та діагностовано ГКМП зі значними порушеннями відтоку з ЛШ. Обидва пацієнти мали симптоми вторинної стенокардії. Стандартне лікування з використанням ББ (метопрололу) не давало достатнього ефекту. Призначення ранолазину у дозі 1000 мг двічі на день супроводжувалося суттєвим зменшенням кількості болювих нападів в обох випадках [25].

#### Застосування ранолазину в пацієнтів із супутнім ЦД

Призначення ранолазину видається чи не найбільш раціональним вибором антиангінальної терапії для пацієнтів зі стенокардією та супутнім ЦД 2-го типу — одним із найважливіших факторів КВ-ризик, що у декілька разів підвищує частоту розвитку ІХС та її прогресування. Ураження КА у таких пацієнтів, як правило, мають більш

виразний та поширений характер, що зумовлює тяжкість клінічної симптоматики і гірші результати стандартного антиангінального лікування.

Ранолазин знижував рівні глікованого гемоглобіну ( $Hb_{A1c}$ ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу, поліпшував контроль глікемії у хворих на ІХС та супутній ЦД і зменшував ймовірність гіперглікемії за наявності ризику розвитку ЦД. Наприклад, у дослідженні CARISA, залежно від дози, ранолазин сприяв зниженню  $Hb_{A1c}$  на 0,48-0,7%, що асоціювалось з суттєвим зменшенням частоти нападів стенокардії та потреби у НГ [14]. У випробуванні MERLIN-TIMI 36 під впливом препарату показник  $Hb_{A1c}$  статистично вірогідно знижувався на 0,6%. Більше пацієнтів із ЦД досягли його цільових значень (<7%): 59% у групі ранолазину проти 49% — плацебо (p=0,001). Паралельно спостерігалось зменшення частоти епізодів рекурентної міокардальної ішемії. Покращення глікемічного контролю не супроводжувалося зростанням ризику гіпоглікемії [26].

TERISA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina) було першим проспективним масштабним рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням, мета якого полягала у вивченні антиангінальної ефективності ранолазину у пацієнтів із ЦД 2-го типу (n=949). Препарат значно зменшував кількість нападів стенокардії порівняно з плацебо: з 6,7 до 3,8 на тиждень (у контрольній групі — 4,3; p=0,008). Терапевтична дія спостерігалась від самого початку лікування і, за даними ретроспективного аналізу, була за усіма показниками максимальною у хворих із найвищими значеннями  $Hb_{A1c}$  >8% [27]. У субдослідженні RIVER-PCI (Ranolazine for Incomplete

Vessel Revascularisation Post-Percutaneous Coronary Intervention) за участю 854 пацієнтів із ЦД терапія ранолазином суттєво впливала на зниження  $Hb_{A1c}$ . Крім того, серед учасників РКД, які отримували ранолазин, було менше нових випадків ЦД порівняно із групою плацебо [28].

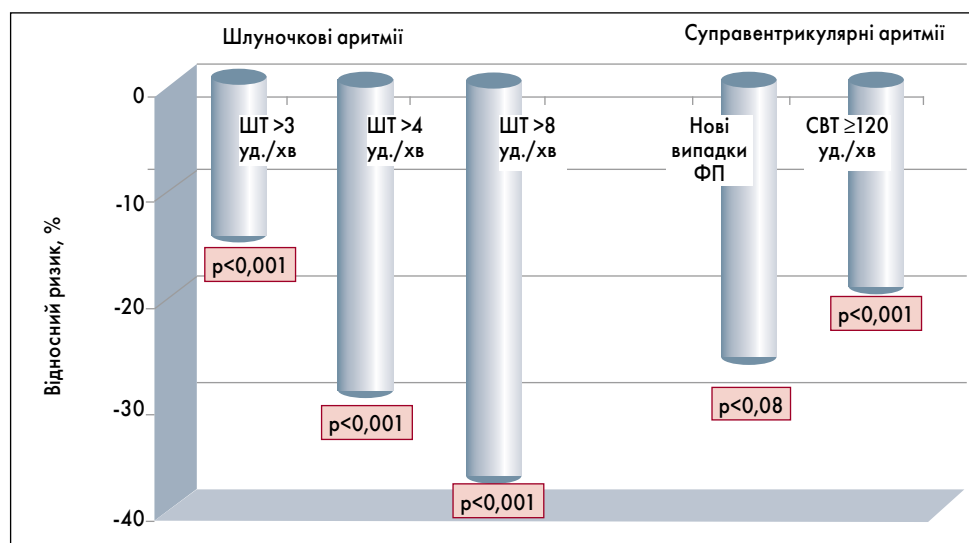
Ефективність та безпечність ранолазину вивчали у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу з неадекватним глікемічним контролем за рахунок тільки модифікації способу життя. Термін спостереження становив 24 тижні. Прийом ранолазину супроводжувався вірогідним впливом на  $Hb_{A1c}$ , зокрема щодо кількості хворих, які досягли цільового рівня <7,0% (41,2 проти 25,6% у групі плацебо відповідно; p=0,0004). Крім того, значно покращувались показники глікемічного контролю, зокрема вмісту глюкози натщесерце і 2-годинної постпрандіальної глюкози [29].

Точний механізм гіпоглікемічної дії ранолазину невідомий. Одна з гіпотез пов'язує його з антиангінальним ефектом, підвищенням толерантності до фізичних навантажень і збільшенням утилізації глюкози периферичними м'язами. Експериментальні дані свідчать, що препарат може збільшувати секрецію інсуліну, стимульовану глюкозою, ймовірно, за рахунок впливу на іонні натрієві канали  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Крім того, в експериментальних роботах було показано, що гіперглікемія активує пізній натрієвий потік і, відповідно, збільшує внутрішньоклітинну концентрацію натрію, з усіма негативними наслідками щодо ішемії міокарда. Не виключено, що у пацієнтів із поєднанням стенокардії і ЦД використання ранолазину (блокатора пізніх натрієвих каналів) забезпечує одночасний вплив на суттєві патофізіологічні чинники обох захворювань і може розглядатись як раціональна патогенетична терапія.

#### Антиаритмічний ефект ранолазину

Важлива характеристика ранолазину стосується його антиаритмічної дії. Механізм такого ефекту, ймовірно, зумовлений як блокуючим впливом на пізній натрієвий потік, так і модуляцією активності інших іонних каналів. Не виключено, що нормалізація серцевого ритму пов'язана з антиішемічною дією препарату. Крім того, ранолазин має властивості слабого інгібітору кальцевих каналів L-типу.

Антиаритмічний вплив ранолазину на вентрикулярні й суправентрикулярні порушення ритму був зареєстрований у РКД MERLIN-TIMI 36 (рис. 3) [30]. За даними холтерівського моніторування ЕКГ, антиаритмічна дія препарату спостерігалась від самого початку лікування, протягом першого тижня після госпіталізації хворих. Терапія ранолазином супроводжувалася зменшенням числа учасників, у яких реєстрували епізоди шлуночкової тахікардії (ШТ) більше 8 комплексів (5,3 проти 8,3% у контрольній групі; p<0,001); суправентрикулярної тахікардії (44,7 проти 55,0% відповідно; p<0,001). У пацієнтів, які приймали ранолазин, рідше порівняно із групою контролю зустрічалися паузи тривалістю більше ніж 3 с (3,1 проти 4,3%; p=0,01). При цьому між групами ранолазину і плацебо не було різниці за частотою проаритмогенних реакцій (виникнення поліморфної шлуночкової тахікардії, випадків раптової смерті).



**Рис. 3.** Антиаритмічна ефективність ранолазину за даними дослідження MERLIN-TIMI 36  
Примітки: ШТ: >3, >4 і >8 послідовних шлуночкових комплексів із частотою ≥120 уд./хв відповідно.  
Адаптовано за Scirica B. et al., 2007.



G. Vazoukis et al. проаналізували існуючі дані щодо антиаритмічної дії ранолазину у хворих із **шлуночковими порушеннями ритму** [31]. Аналіз включав 14 робіт (3 рандомізованих дослідження, 2 — обсерваційних, 8 описів одиничних клінічних випадків і 1 — серію випадків). Отриманий результат засвідчив позитивний терапевтичний вплив препарату в різних клінічних ситуаціях за наявності ШТ/фібриляції, екстрасистолії. Антиаритмічну дію ранолазину щодо зменшення кількості епізодів ШТ порівняно із плацебо було підтверджено у РКД RAID (Ranolazine Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial). У плацебо-контрольованому дослідженні RYPPLE (Ranolazine for the Treatment of sYmPtoms of PaLpitations in patiEnts With Ischemic Heart Disease) препарат виявився ефективним стосовно складних вентрикулярних порушень ритму.

Показовий клінічний випадок описали P. Margos et al. [32]. У 75-річного пацієнта з АГ, гіпертензивним серцем і систолічною СН II ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) (фракція викиду ЛШ 40%) спостерігались тяжкі вентрикулярні порушення серцевого ритму. Хворий мав імплантований кардіовертер-дефібрилятор. Протягом попередніх трьох років у нього було зафіксовано 2871 епізод шлуночкових аритмій і 109 — дефібриляцій для відновлення синусового ритму. Серед препаратів, які він приймав, були аміодарон і мексилетин; обидва засоби відмінили у зв'язку з побічними реакціями. Перед призначенням ранолазину антиаритмічна терапія включала карведилол (12,5 мг тричі на день) і флекаїнід (100 мг двічі на день), без достатнього ефекту. Приєднання ранолазину дозволило повністю позбавити хворого порушень серцевого ритму. Препарат титрували до кінцевої дози 750 мг два рази на день. Термін спостереження становив сім місяців, протягом яких не було зафіксовано жодного випадку вентрикулярної тахікардії чи фібриляції. Автори роботи відзначили ефективність ранолазину, зважаючи на тяжкість клінічного стану пацієнта і наявність аритмій, загрозливих для життя.

Ціла низка різних за масштабом досліджень свідчить про можливість використання ранолазину для запобігання **фібриляції передсердь (ФП)** і навіть для відновлення синусового ритму при виникненні пароксизму. За даними субаналізу MERLIN-TIMI 36, у пацієнтів із ГКС на тлі терапії ранолaziном відзначали тенденцію до зниження частоти ФП вже протягом першого тижня після госпіталізації. Відповідні показники становили 2,4% за умови стандартного лікування проти 1,7% у групі ранолазину (ВР 0,74 проти плацебо; 95% довірчий інтервал 0,52-1,05;  $p=0,08$ ). Протягом річного спостереження ефект препарату зберігався і набував статистичної вірогідності, включно із загальною частотою пароксизмів ФП і пов'язаних із ними симптомів (ВР 0,71;  $p=0,01$ ). Пропаритмогенні реакції не спостерігались [30].

Метааналіз Ch. Trivedi et al. [33] стосовно хворих, які перенесли АКШ, засвідчив, що періопераційне призначення ранолазину в терапевтичних дозах ( $n=259$ ) проти стандартної терапії ( $n=369$ ) супроводжувалося зниженням ризику післяопераційної ФП на 54% ( $p<0,001$ ). Позитивні результати щодо ефективності ранолазину були отримані у ретроспективному дослідженні R. Miles et al. за участю 393 пацієнтів після АКШ [34]. У ньому порівнювали ефективність ранолазину (1500-2000 мг/добу) й аміодарону (400 мг/добу) стосовно запобігання ФП протягом 14 днів після операційного періоду. ФП виникла у 26,5%

випадків у групі аміодарону та у 17,5% — ранолазину ( $p=0,035$ ). Подібні результати спостерігались у пацієнтів, які перенесли кардіологічні операції, — АКШ, корекцію клапанних вад чи комбіновані хірургічні втручання. Більшість хворих періопераційно приймали ББ. Додаткове використання ранолазину у частини з них супроводжувалося значним скороченням кількості пароксизмів ФП порівняно з контрольною групою (10,1 проти 41,9%;  $p<0,0001$ ). У дослідження G. Tagarakis et al. були залучені 102 пацієнти, яким провели АКШ [35]. Протягом трьох днів до операції та після неї половині учасників призначали ранолазин у невисокій дозі (375 мг двічі на добу), інші отримували стандартну терапію. Частота виникнення ФП у післяопераційний період у групі ранолазину була утричі нижчою порівняно з контролем (8,8 проти 30,8% відповідно;  $p<0,001$ ).

У кількох роботах вивчали можливість застосування ранолазину для відновлення синусового ритму при появі пароксизмів ФП. У невеликому проспективному рандомізованому пілотному дослідженні оцінювали роль ранолазину при медикаментозній кардіоверсії у хворих із ФП, що виникла нещодавно ( $<48$  годин) [36]. Пацієнти були розподілені на дві групи. В одній застосовували комбіноване лікування: внутрішньовенно (в/в) аміодарон + одноразово перорально 1500 мг ранолазину під час рандомізації ( $n=25$ ). Друга отримувала тільки аміодарон в/в. Відновлення синусового ритму відбулось у 88% хворих у групі комбінованої терапії проти 65% — аміодарону;  $p=0,056$ . На користь лікування ранолaziном відрізнялися й терміни відновлення синусового ритму —  $9,8\pm 4,1$  проти  $14,6\pm 5,3$  годин відповідно;  $p=0,002$ . D. Murdock et al. [37] використовували одноразовий прийом 2000 мг ранолазину з метою кардіоверсії у 18 хворих під час пароксизмів ФП; 17 із них мали кардіологічну патологію. Після застосування ранолазину у 72% пацієнтів протягом шести годин відновився синусовий ритм. У жодному разі не спостерігались проаритмогенні ефекти чи серйозні побічні реакції. Автори дослідження припускають, що після додаткового вивчення високі дози ранолазину можуть стати новою «таблеткою у кишені» для відновлення синусового ритму при ФП у хворих з кардіологічною патологією.

У дослідженні RAFFAELLO (The Ranolazine in Atrial Fibrillation Following an Electrical Cardioversion) оцінювали безпечність та ефективність ранолазину щодо утримання синусового ритму після успішної електричної кардіоверсії. Через дві години після процедури пацієнти ( $n=241$ ) отримували плацебо чи ранолазин у дозах 375-750 мг двічі на день. Рецидиви ФП були зареєстровані у 56,4% хворих у групі плацебо, подібний результат спостерігався при застосуванні низьких доз ранолазину, тоді як призначення 1500 мг/добу супроводжувалося зменшенням цього показника до 39,7%, хоча різниця і не була статистично вірогідною [38].

Згідно з результатами дослідження HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaronе When Given Alone and in Combination in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation), комбінація ранолазину (750 мг два рази на день) і низьких доз дронедаарону (150 чи 225 мг двічі на день) забезпечувала суттєве зменшення частоти пароксизмів ФП (на 45%) порівняно з плацебо. Термін спостереження становив 12 тижнів, учасники РКД — хворі з пароксизмальною формою ФП. Монотерапія як ранолaziном, так і дронедаароном не була достатньо ефективною [39].

У рандомізованому перехресному подвійному сліпому дослідженні RYPPLE у пацієнтів зі стабільною ІХС / стенокардією та скаргами на серцебиття вивчали ефективність ранолазину щодо кількості нападів стенокардії, тривалості фізичного навантаження (на тредмілі) та порушень серцевого ритму (48-годинний ЕКГ-моніторинг) [40]. Після місячного лікування у групі ранолазину достовірно ( $p<0,008$ ) зменшилася кількість пацієнтів із вентрикулярними ( $p<0,045$ ) та суправентрикулярними аритміями ( $p<0,01$ ). Порівняно з плацебо ( $p<0,001$ ) знизилася частота нападів стенокардії — з 20 до 5 на місяць, а також зросла тривалість фізичного навантаження до появи депресії сегмента ST ( $p<0,001$ ).

## Висновки

Ранолазин є безпечним та ефективним антиангінальним/антиішемічним засобом для лікування пацієнтів із різними формами ІХС, включно зі стабільною, нестабільною, рефрактерною та мікроvasкулярною стенокардією. Слід відзначити важливість позитивних результатів, отриманих у клінічних дослідженнях із використанням ранолазину, для терапії тяжкої рефрактерної та мікроvasкулярної форм стенокардії, оскільки останні погано контролюються традиційними лікарськими засобами і становлять серйозну проблему для практикуючих кардіологів і терапевтів. Перспективним видається наступне вивчення ранолазину як препарату для лікування ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу, враховуючи можливість контролювати симптоми стенокардії та глікемію за допомогою одного засобу. Важливою характеристикою ранолазину є його універсальна антиаритмічна дія щодо ФП, вентрикулярних та суправентрикулярних порушень серцевого ритму.

**Таким чином, ранолазин може забезпечити персоналізований вибір терапії у багатьох складних клінічних випадках з урахуванням форми стенокардії, особливостей перебігу захворювання, параметрів гемодинаміки, наявності аритмій та супутньої патології.**

## Література

- ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // European Heart Journal. — 2013. — 34. — P. 2949-3003.
- Beltrame J., Weekes A., Morgan C. et al. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the coronary artery disease in general practice (CADENCE) Study // Arch Intern Med. — 2009. — 169. — P. 1491-1499.
- Arnold S., Grodzinsky A., Gosch K. et al. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary disease // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. — 2016. — 9. — P. 554-559.
- Berger P. Ranolazine and other antianginal therapies in era of the drug-eluting stent // JAMA. — 2004. — P. 291.
- Ambrosio G., Collins P., Dechend R. et al. Stable Angina: PeRception of NeeDs, Quality of Life and ManaGemEnt of Patients (BRIDGE Study) — A Multinational European Physician Survey, 2018. DOI:10.1177/0003319718796313.
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H. et al. Percutaneous coronary investigation in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial // Lancet. — 2018. — 391. — P. 31-40.
- Manolis A., Poulimenos L., Ambrosio G. et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach // International J of Cardiology. — 2016. — 220. — P. 445-453.
- https://www.igeahub.com/2018/05/04/best-selling-drugs-2018.
- Hasenfuss G., Maier L. Mechanism of action of the new anti-ischemic drug ranolazine // Clin Res Cardiol. — 2008. — 97. — P. 222-226.
- Rayner-Hartley E., Sedlak T. Ranolazine: a contemporary review // J Am Heart Assoc. — 2016. — 5. — e003196.
- Deshmukh S., Patel R., Pinassi E. et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease // Coron Artery Dis. — 2009. — 20 (5). — P. 343-347.
- Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J. et al. for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J Am Coll Cardiol. — 2004. — 43. — P. 1375-1382.
- Stone P., Gratsiansky N., Blokhin A. et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in

- Chronic Angina) trial // J Am Coll Cardiol. — 2006. — 48. — P. 566-575.
- Chaitman B., Pepine C., Parker J. et al. Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — 291. — P. 309-316.
- Venkataraman R. et al. // JACC Cardiovasc Imaging. — 2009. — 2. — P. 1301-1309.
- Morrow D., Scirica B., Karwowska-Prokopczuk E., Skene A., McCabe C., Braunwald E. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial // Am Heart J. — 2006. — 151. — 1186.e1-1186.e9.
- Stone P. Ranolazine in diabetics with stable ischemic heart disease // J Am Coll Cardiol. — 2017. — 69. — P. 2314-2316.
- Garberich R., Lips A., Bennett N. et al. Effectiveness of ranolazine in patients with refractory angina // JACC. — 2014. — 63 (12). — A1535.
- Khalid Khan et al. Ranolazine in the management of chronic stable angina // Br J Cardiol. — 2011. — 18. — P. 179.
- Shane Greene R. et al. Ranolazine for the treatment of refractory angina in a veterans population // Cardiovasc Revasc Med. — 2012. — 13 (2). — 141.e1-141.e5.
- Лутай М.И., Голикова И.П. Рефрактерная стенокардия: пути преодоления. Клинический случай эффективного применения ранолазина // Здоров'я України. — 2016. — № 3. — С. 2-4.
- Safdar B., D'Onofrio G., Dzura J. et al. Ranolazine and Microvascular Angina by PET in the Emergency Department: Results from a Pilot Randomized Controlled Trial // Clin Therapeutics. — 2017. — 39 (1). — P. 55-63.
- Mehta P., Goykhman P., Thompson L. et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease // JACC Cardiovasc Imaging. — 2011. — 4. — P. 514-522.
- Rayner-Hartley E., Parvand M., Humphries K. et al. Ranolazine for Symptomatic Management of Microvascular Angina // Am J Ther. — 2018; doi:10.1097/MJT0000000000000779.
- Amin A., Kim B. Ranolazine for Angina in Hypertrophic Cardiomyopathy, 2018; doi:jrg/101155/2018/5142572.
- Morrow D., Scirica B., Chaitman B. et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial // Circulation. — 2009. — 119. — P. 2032-2033.
- Arnold S., McGuire D., Spertus J. et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c // Am Heart J. — 2014. — 168. — P. 457-465 e2.
- Weisz G., Genereux P., Iniguez A. et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention RIVER-PCI: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2016. — 387. — P. 136-145.
- Eckel R., Henry P., Yue A. et al. Effect of ranolazine monotherapy on glycemic control in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2015. — 38. — P. 1189-1196.
- Scirica B., Morrow D., Hod H. et al. Effect of ranolazine an antianginal agent with novel electrophysiological properties on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome (from MERLIN-TIMI 36 the randomized controlled trial) // Circulation. — 2007. — 116. — P. 1647-1652.
- Bazoukis G., Tse G., Letsas K. et al. Impact of ranolazine on ventricular arrhythmias. A systematic review // J of Arrhythmia. — 2018. — 34. — P. 124-128.
- Margos P., Margos N., Mokadem N. et al. Ranolazine: safe and effective in patient with hypertensive cardiomyopathy and multiple episodes of electrical storm // Clinical Case Reports. — 2017. — 5 (7). — P. 1170-1175; Doi:10. 1002/ccr3.1019.
- Trivedi Ch., Blasé L., Mohanty S. et al. Ranolazine: a novel anti-ischemic drug in prevention post-operative AF in patients undergoing coronary artery bypass grafting: meta-analysis // Circulation. — 2015. — 132. — A17401.
- Miles R., Passman R., Murdock D. Comparison of effectiveness and safety of ranolazine versus amiodarone for prevention atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // Am J Cardiol. — 2011. — 108. — P. 673-676.
- Tagarakis G., Aidonidis I., Daskalopoulou S. et al. Effect of ranolazine during in prevention postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery // Curr Vasc Pharmacol. — 2013. — 11. — P. 988-991.
- Fragakis N., Koskinas K., Katritsis D. et al. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation // Am J Cardiol. — 2012. — 110. — P. 673-677.
- Murdock D., Kersten M., Kaliebe J. et al. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implication for possible «pill in the pocket» approach to atrial fibrillation // Indian Pacing Electrophysiol J. — 2009. — 9. — P. 260-267.
- Saad M., Mahmoud A., Elgendy I., Conti R. Ranolazine in cardiac arrhythmia // Clin Cardiol. — 2016. — 39. — P. 170-178.
- Kowey P. The effect of the combination of ranolazine and low dose dronedarone on atrial fibrillation burden in patients with paroxysmal atrial fibrillation (HARMONY trial) // Heart Rhythm Society. — 2014. — A I. B03-05.
- Pelliccia F. et al. Ranolazine reduces symptoms of palpitations and documented arrhythmias in patients with ischemic heart disease — The RYPPLE randomized cross-over trial // IJC Metabolic and Endocrine, 2015. DOI: 10.1016/j.ijcme.2015.05.016.



# Современная антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий

**Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой аритмией, распространенность которой в популяции составляет около 0,5% и увеличивается с возрастом. ФП представляет потенциальные проблемы как для самого пациента, так и для общества в целом. В структуре сердечно-сосудистой (СС) смертности у лиц с ФП 20% составляет внезапная коронарная смерть, 13% – смерть от инфаркта миокарда (ИМ), 28% – от сердечной недостаточности (СН), 13% – от ишемического инсульта, 5% – кровотечения, 23% – от другой СС-патологии. При этом ФП ассоциируется с почти двукратным повышением риска развития ИМ (Bauturan O. et al., 2017). Современная антикоагулянтная терапия при ФП имеет наибольшую доказательную базу относительно «жестких» конечных точек (ишемический инсульт, тромбоэмболии, кровотечения). Аспекты применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) были рассмотрены в докладах, представленных на научно-практической конференции «День аритмологии на Львовщине» (29 января 2019 года, г. Львов).**



**Заведующий отделом аритмий, руководитель экспертного консультативно-диагностического лечебного центра жизнеугрожающих и редких аритмий ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), профессор, доктор медицинских наук Олег Сергеевич Сычев** подчеркнул,

что основными осложнениями ФП являются тромбоэмболии (причина около трети всех инсультов) и тахикардиомиопатии (развиваются у 4% пациентов в течение года от начала заболевания). Это ведет к увеличению количества случаев сердечной или СС-смерти в два раза (Ruddox V. et al., 2017).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ФП (ESC, 2016), наличие нулевого риска по шкале оценки тромбоэмболических осложнений при ФП и трепетании предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc не требует назначения антитромбоцитарных препаратов (ПТВ). При показателе 1 балл следует рассмотреть применение ОАК (ПВ). При наличии ≥2 баллов необходимо назначить пероральные антикоагулянты (НОАК, антагонисты витамина К (АВК) (IA), оценить противопоказания и скорректировать факторы риска кровотечения. У пациентов с четкими противопоказаниями к ОАК можно рассмотреть устройства для окклюзии ушка левого предсердия. Если больной не может принимать НОАК или АВК, необходимо назначение комбинации аспирина и клопидогреля.

При этом следует учитывать, что каждый пациент, который принимает АВК, может находиться в зоне высокого риска неадекватной антикоагуляции. Реальная практика подтверждает преимущества НОАК над варфарином по эффективности и профилю безопасности как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта, а также риска смерти при неклапанной ФП (в соответствии с резолюцией совета экспертов от 26.10.2017 г.).

Лектор отметил, что группа НОАК, представленная прямыми ингибиторами тромбина и фактора свертывания крови (Ха-фактора, активированного фактора Стюарта – Прауэр), показала высокую эффективность в терапии и профилактике тромбоэмболических заболеваний и осложнений.

Мишенью НОАК является Ха-фактор; а как известно, активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде (Weitz J. et al., 2005). В то же время НОАК различаются по механизму действия, фармакокинетике, режиму дозирования, рискам взаимодействия и профилю безопасности.

В частности, у пациентов с ФП существенным фактором риска тромбоэмболических осложнений является нарушение функции почек: снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин повышает риск инсульта на 12% (Roger V.L. et al., 2012). В связи с этим у всех лиц с ФП рекомендуется

контролировать функцию почек для своевременного выявления подобных нарушений и коррекции дозы для терапии ФП (IA) (ESC, 2016). У всех больных, получающих пероральные антикоагулянты, необходимо оценивать функцию почек как минимум один раз в год для своевременного выявления хронической болезни почек (ПВ).

Специальное дозирование НОАК для пациентов с нарушением функции почек изучалось только в исследовании ROCKET AF, куда были включены больные с высоким риском инсульта (Fox K.A. et al., 2011). Специальная доза высокоселективного ингибитора Ха-фактора ривароксабана (препарат Ксарелто® компании «Байер Фарма АГ») 15 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью ассоциировалась со снижением относительного риска опасных кровотечений по сравнению с варфарином. Было установлено, что применение варфарина может способствовать развитию дальнейшего углубления дефицита витамина К и приводить к кальцификации почечных артерий, ухудшая функцию почек. И напротив, прогрессирование снижения функции почек происходит медленнее при использовании ривароксабана по сравнению с АВК. Таким образом, Ксарелто® является единственным ингибитором Ха-фактора, который достоверно уменьшает скорость прогрессирования нарушения функции почек у пациентов с ФП, значительно снижая риск жизнеугрожающих кровотечений (Fordyce C.B. et al., 2016).

Преимущества ривароксабана над варфарином доказаны при кардиоверсии в исследовании X-VeRt (Cappato R. et al., 2014), при абляциях – в VENTURE (Cappato R. et al., 2015), при перкутанных вмешательствах – в PIONEER-AF-PCI (Gibson C.M. et al., 2016). Также в испытании X-TRA доказана сопоставимая с варфарином способность лизировать внутрисердечные тромбы (Lip G.Y. et al., 2016).

При этом лектор отметил, что эффективность и профиль безопасности Ксарелто® широко изучены у пациентов, которые часто встречаются в повседневной врачебной практике. Так, высокие показатели эффективности и безопасности Ксарелто® подтверждены у лиц с коморбидной патологией (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, инсульт или транзиторная ишемическая атака [ТИА] в анамнезе) и неклапанной ФП с высоким риском инсульта и кровотечений (Patel M., et al., 2011).



**Заведующий кафедрой внутренней медицины 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», профессор, доктор медицинских наук Алексей Александрович Ханюков** отметил, что у пациентов с ФП именно НОАК следует отдавать предпочтение, а не АВК (ESC, 2016). При этом ривароксабан является единственным НОАК с доказанным положительным СС-профилем (снижение риска ИМ на 22%) (Mak K.H., 2012).

Эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП без инсульта или ТИА в анамнезе оценивали в исследовании REVISIT US. Результаты показали, что ривароксабан был единственным НОАК, превзошедшим варфарин в достижении комбинированной точки предупреждения риска развития как ишемического инсульта, так и внутричерепного кровоизлияния (Coleman C.I. et al., 2016).

В свою очередь исследование REAFFIRM, посвященное изучению эффективности и безопасности апиксабана, дабигатрана и ривароксабана по сравнению с варфарином у лиц с ФП и перенесенным инсультом/ТИА, подтвердило положительное действие ривароксабана у больных высокого риска в реальной практике. Только в группе ривароксабана было зафиксировано достоверное снижение риска повторного инсульта и внутричерепных кровоизлияний у пациентов с ФП по сравнению с варфарином (Coleman C.I. et al., 2017).



**Ведущий научный сотрудник отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук Олег Игоревич Иркин** подчеркнул, что переход на пероральную антикоагулянтную терапию стоит рассмотреть при возможности

отмены парентеральных антикоагулянтов. И если при применении АВК отмена последних происходит при достижении международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-2,5, то НОАК можно назначать сразу же после прекращения использования парентеральных антикоагулянтов (ESC/EACT, 2014).

Кроме того, Олег Игоревич акцентировал внимание на результатах международного многоцентрового открытого рандомизированного испытания PIONEER-AF-PCI. Исследование было посвящено профилактике развития кровотечений у больных с пароксизмальной, устойчивой и постоянной формой ФП неклапанной природы, у которых выполняют чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях с имплантацией стентов (Gibson C.M. et al., 2016).

Было продемонстрировано, что применение либо низкой дозы ривароксабана (10 или 15 мг/сут) в сочетании с ингибитором P2Y<sub>12</sub> в течение 12 месяцев, либо очень низкой дозы ривароксабана (2,5 мг дважды в день) в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> и АСК в течение 1, 6 или 12 месяцев сопровождалось более низкой частотой клинически значимых кровотечений. Применяемый подход сравнивали со стандартным лечением АВК в сочетании с двухкомпонентной антиагрегантной терапией на протяжении 1, 6 или 12 месяцев.

Лектор отметил, что результаты исследования PIONEER-AF-PCI уже включены в инструкцию по медицинскому применению препарата Ксарелто® (приказ МЗ от 19.03.2018 г. № 506), что позволяет назначать его пациентам с неклапанной ФП, перенесшим ЧКВ (в частности, стентирование), в дозе 10 или 15 мг/сут, в том числе у лиц с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина – 30-49 мл/мин) в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> максимум до 12 месяцев.

Подготовила **Александра Демецкая**



# Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб

**14 березня 2019 р. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Інститут серця МОЗ України провели у Києві 7-му реєстрову науково-практичну конференцію «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб», присвячену 40-річчю кафедри функціональної діагностики. Основна мета заходу полягала в ознайомленні практичних лікарів із сучасними можливостями методів функціональної діагностики, обговоренні стану підготовки методичних та нормативних документів. Для участі в конференції, яка проходила в переповненому залі Інституту серця МОЗ України, зареєструвались понад 320 лікарів із більшості областей України, зокрема завідувачі та представники профільних кафедр, експерти з функціональної діагностики.**

Захід відкрив генеральний директор Інституту серця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій НМАПО ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, професор Борис Михайлович Тодуров. Від керівництва закладу із привітаннями учасникам конференції виступили проректор із науково-педагогічної роботи, професор Олександр Костянтинів Толстанов і декан терапевтичного факультету, доцент Стелла Вікторівна Кушніренко. Вони вручили подяки ректора з нагоди 40-річчя від часу заснування кафедри функціональної діагностики та за багаторічну сумлінну працю співробітникам цієї кафедри і базової установи — Інституту серця МОЗ України.

Із промовою «Кафедрі функціональної діагностики — 40 років: досягнення і перспективи» виступив завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов. Він детально розповів про основні етапи історії кафедри, згадав її фундаторів, традиції, висвітлив основні здобутки колективу протягом останніх років, акцентував на важливості впровадження нових форм післядипломного навчання лікарів. Зокрема, професор Жарінов наголосив на необхідності оновлення нормативних документів із функціональної діагностики через зростання ролі цього напрямку в сучасній клініці, зміну складових компонентів системи, появу нових методів інструментальної діагностики, а також потребу у вдосконаленні системи підготовки фахівців у даній області.

Традиційно тематика заходу охоплювала сучасні аспекти електро- (ЕКГ) й ехокардіографічної діагностики, ультразвукового дослідження судин, холтеровського моніторингу ЕКГ, моніторингу подій, електроенцефалографії. Не дивно, що на ювілейній конференції більшість доповідей було зроблено саме співробітниками кафедри функціональної діагностики (О.Й. Жарінов, В.О. Куць, Л.О. Ткаченко, Н.О. Ліфантьєва, Н.Ю. Васильєва).

Завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій НМАПО ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України професор Борис Михайлович Тодуров виступив із доповіддю «Методи діагностики та сучасне ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА)». Лектор зазначив, що частота ТЕЛА становить 70 випадків на 100 тис. населення щорічно (Lindbland B. et al., 1991), тоді як летальність — близько 20-28% (Lilienfield D.E et al., 1990), зокрема у структурі лікарняної смертності — 10%, тобто 1% усіх госпіталізацій (Zaccaria A. et al., 1998).

Водночас прижиттєва діагностика спостерігається у 20-25% випадків (Schuger N., et al., 1994). Це свідчить про те, що ТЕЛА часто діагностується занадто пізно — не менше половини випадків діагностують на термінальній стадії, а 80% тромбозу глибоких вен (ТГВ) клінічно «німі». При цьому існує стійка залежність між ТГВ і ТЕЛА: приблизно у 50% пацієнтів із проксимальним ТГВ має місце безсимптомна ТЕЛА, тоді як ТГВ (теж, переважно, безсимптомний) виявляється у всіх осіб із ТЕЛА.

Своєю чергою комп'ютерна томографія (КТ) із контрастним підсиленням є малоінвазивним і безпечним

методом діагностики ТЕЛА. При гострій масивній ТЕЛА ефективним методом лікування є тромболітична терапія. Хірургічна корекція показана при ТЕЛА, що триває понад 20 діб, а також за умов протипоказань до проведення тромболітичного лікування. Виконання тромбendarтеректомії з легеневої артерії при хронічній ТЕЛА з високою легеневою гіпертензією має супроводжуватися пластикою тристулкового клапана, оскільки недостатність клапана у даному разі носить органічний характер.

Особливу увагу учасників привернула тематика доповідей запрошених гостей. Сучасні аспекти діагностики, профілактики та корекції ураження серця при онкологічних захворюваннях висвітлювала завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, професор, доктор медичних наук Віра Йосипівна Целуйко. Доповідач відмітила, що скринінг і діагностика кардіотоксичних ускладнень включає методи діагностичної візуалізації (ехокардіографія, радіонуклідна діагностика, магнітно-резонансна томографія [МРТ] серця), а також використання біомаркерів (тропонін, передсердний натрійуретичний пептид). При цьому у разі контролю в динаміці необхідно використовувати однакові методики/біомаркери, зокрема, перевагу надавати методикам і тестам із кращою відтворюваністю. Своєю чергою кращими є візуальні методи, що дозволяють отримати додаткову клінічну інформацію (наприклад, функція правого шлуночка, тиск у легеневій артерії, функція клапанів, стан перикарда). За можливості бажано застосовувати високоякісну візуалізацію без радіації.

Про диференційну діагностику післяінфарктних аневризм лівого шлуночка (ЛШ) доповів завідувач кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, професор, доктор медичних наук Юрій Андрійович Іванів. Він зазначив, що десятирічне виживання хворих із безсимптомними постінфарктними аневризмами становить 90% на медикаментозному лікуванні. При цьому сама лише аневризма ЛШ не є хірургічним показанням. Аневризми можуть виникати внаслідок неішемічних станів, зокрема, гіпертрофічної кардіоміопатії. Висока просторова роздільна здатність КТ та МРТ дають змогу виявити вроджені заглибини стінки ЛШ та шлуночкові випинання, зокрема шлуночкові дивертикули, аневризми, розщелини та крипти. Про наявність «крипти» міокарда повідомляють у 6,7% усіх описів КТ серця. Натомість серцева МРТ є «золотим стандартом» візуалізації при підозрі на вроджені випинання серця, тоді як доцільність проведення КТ у пацієнтів із вродженими шлуночковими випинаннями є предметом дискусії.

Варто зауважити, що ехокардіографія дає можливість точно визначити дивертикули та оцінити їхнє розташування, морфологію, скоротливість і наявність тромбозу, а також пов'язаних із ними вроджених серцевих аномалій. При цьому дрібні м'язові дивертикули і розщелини можуть повністю зникати під час систоли, тому для діагностики треба використовувати теледіастолічні зображення. Крім того, МРТ є методом вибору для отримання зображень завдяки



можливості оцінки фіброзу і виключення іншої патології, зокрема гіпертрофічної кардіоміопатії або некомпактності міокарда шлуночків. Для дослідження клінічних наслідків цієї патології потрібні багатоцентровий проспективний реєстр із зображеннями за допомогою МРТ/КТ та довгострокове спостереження за пацієнтами.

Питанням діагностики та сучасного ведення осіб зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) присвятив доповідь доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Віктор Олександрович Куць. Доповідач зробив загальний огляд міжнародних рекомендацій щодо діагностики та лікування ІХС. Також він зазначив, що сучасна діагностика стабільних форм ІХС базується на розумному поєднанні клінічного обстеження із неінвазивними та інвазивними методами, а саме: оцінці болювого синдрому, застосуванні навантажувальних тестів (ВЕМ/третміл), стрес-тестів із візуалізацією міокарда (фізичне/фармакологічне навантаження), коронарографії тощо.

У доповіді «Безсимптомна фібриляція передсердь: діагностика і ведення хворих» доцент кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, кандидат медичних наук Михайло Степанович Сороківський звернув увагу на те, що третина пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) не знає про наявність у них цієї патології, до того ж кількість осіб із безсимптомною ФП, в яких стався інсульт, неухильно зростає (Delaveris P. et al., 2017). Саме тому вчасне виявлення ФП є вкрай важливим для призначення оптимального лікування та профілактики основних ускладнень. Отже, клінічними викликами сьогодення є виявлення безсимптомної ФП і профілактика її прогресування, а також попередження розвитку кардіоміопатії та тромбоемболій. Своєю чергою сучасні підходи до пошуку та реєстрації ФП / тріпотіння передсердь включають пошук аритмії без ЕКГ (епізодична перевірка пульсу, особливо для осіб віком після 65 років), використання сучасних гаджетів (подвійне монітування ЕКГ, реєстратори-наліпки, підшкірний імплантований монітор) та стандартної 12-канальної ЕКГ.

Під час конференції було проведено нараду головних експертів із функціональної діагностики регіонів України та представників профільних кафедр, на яких здійснюється викладання цього напрямку. На завершення конференції відбулася презентація нового навчального посібника професора О.Й. Жарінова і доцента В.О. Куця «Електрокардіографія для сімейного лікаря».

Підготувала **Олександра Демецька**



# Невідкладні стани у кардіології: актуальні питання та шляхи розв'язання

Невідкладні стани в кардіологічній практиці неодмінно ставлять перед лікарями гострі запитання, які потребують негайних відповідей. У квітні 2019 р. у Києві відбулася щорічна науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», в якій взяли участь фахівці з різних куточків країни, а організатором за традицією виступив ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України. На цій важливій події прозвучали ґрунтовні доповіді, що викликали велике зацікавлення та жваві дискусії. Даний матеріал є коротким оглядом, що, на жаль, не може повною мірою досягнути весь спектр презентацій. Але маємо для вас, шановні колеги, цікавий анонс: за результатами конференції заплановано публікацію спеціального випуску видання «Здоров'я України» під редакцією професора О.М. Пархоменка, куди увійдуть розбори клінічних випадків, представлені у доповідях знаних спеціалістів-кардіологів, які ділилися досвідом на конференції.



Із новинами щодо невідкладної серцево-судинної патології 2018-2019 рр. учасників конференції ознайомив керівник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко. Серед основних подій він виділив насамперед рекомендації ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ). Лектор підкреслив, що у світі обговорюється п'ять типів інфаркту, тоді як у нашій країні дискутують лише із приводу І типу, тобто спонтанного ІМ. Але у планах затвердити український варіант зазначених рекомендацій на національному конгресі кардіологів, що має відбутися восени 2019 р.

Олександр Миколайович зазначив, що лікарі часто досліджують тропоніни, вміст яких може збільшуватись на 40-60% при стабілізації хворого (після дефібриляції передсердь). Тож певний інтерес представляють дослідження за участю 20 тис. пацієнтів, що надходили до стаціонара через різні стани із підвищеним рівнем тропоніну (Mariathas et al., 2019). Встановлено, що частка високочутливого тропоніну більша в осіб похилого віку, які звернулись не із приводу ІМ, коронарного синдрому або ішемічної хвороби серця (ІХС). Тому потрібно ставитися до високочутливого тропоніну з обережністю за умови відсутності ішемії міокарда.

Значний інтерес представляє рандомізоване міжнародне (із залученням великої кількості українських пацієнтів) багатоцентрове дослідження TREAT щодо безпеки використання тікагрелору порівняно із клопидогрелем у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) із підйомом сегмента ST, яким проведено тромболізис (Bervanger, 2016, 2018). Тромболітична терапія при ІМ — це завжди призначення антитромбоцитарних препаратів — аспірину та клопидогрелю. Водночас, якщо пацієнту показане інтервенційне втручання, потрібно додати тікагрелор. Отже, у TREAT тікагрелор призначали хворим після проведення тромболізісу в середньому через 11 годин незалежно від навантажувальної дози клопидогрелю. Встановлено, що кількість великих кровотеч не відрізнялась від такої

у групі контролю (клопидогрель). У березні 2019 р. на Американському конгресі кардіологів доповідалося, що при використанні зазначених стратегій упродовж року кількість великих кровотеч, які є головним критерієм ризику, не зростає.

Наступною важливою проблемою є синдром мікро-васкулярної обструкції, частота якого, за даними різних авторів, становить 30-50%. Попри постійно зростаючу кількість пацієнтів, які переносять інтервенційне втручання (тобто незважаючи на розкриття коронарної артерії), не у всіх відновлюється міокардіальний кровотік. Із цього приводу було зроблене припущення, що невелика доза тромболітика може сприяти відновленню тканинного кровотоку. Багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження впливу низькодозової внутрішньокоронарної альтеплази під час первинної перкутанної коронарної інтервенції на мікросудинну обструкцію у пацієнтів із гострим ІМ було проведено під егідою Університету Глазго (Шотландія) (Berry et al., 2018; McCartney et al., 2019). Показано, що введення тромболітика не зменшувало обструкції та навіть збільшувало розмір зони ІМ, що не підтвердило вірності зазначеної стратегії. З іншого боку, наразі тривають два клінічних дослідження, що мають закінчитись наступного року, отже, це питання все ще залишається відкритим.

Також лектор зупинився на власних результатах багатоцентрового дослідження щодо використання корвітину в осіб з ІМ у ранні терміни перед реперфузією (ESC, 2018). За допомогою ядерної магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено, що практично у 40-50% хворих має місце геморагічна трансформація інфаркту. Попри невелику кількість спостережень, у пацієнтів, які отримували корвітин, розмір некрозу зменшився на 21%.

Особливу увагу було приділено сучасним стратегіям ведення пацієнтів із гострим ІМ та кардіогенним шоком. Європейські кардіологи довели, що при відновленні кровотоку по всіх судинах у ранні терміни (в перший місяць) ІМ летальність перевищує таку, якщо відновлювати лише одну судину. Тобто безпосередній вплив на судинне русло не є однозначно позитивним, як вважалося раніше (Thiele et al., 2017). Аналогічні дані 1 тис. пацієнтів із кардіогенним шоком отримані вченими з Канади, які продемонстрували, що стентування та відкриття всіх судин за 30 дб підвищують ризик смерті протягом року (Myung Lee et al., 2018). Було відмічено швидкоплинність рекомендацій



із реваскуляризації при кардіогенному шоці. Так, якщо багатосудинне стентування у 2017 р. відносилось до класу рекомендацій Іа С, в останніх воно є ІІ В (Ibanez et al., 2018; Neumann et al., 2018).

Також лектор підкреслив, що сьогодні тікагрелор часто застосовують при ГКС, особливо у пацієнтів, яким проводять інтервенційне втручання. Він розглянув відкрите рандомізоване дослідження Global Leaders, ідея якого полягала в тому, щоб після процедури стентування замінити аспірин для вторинної профілактики препаратом, який є більш надійним у межах антиагрегантної терапії (Serruys et al., 2018). Пацієнтів (n=15 968), що перенесли черезшкірне коронарне втручання та стентування елютинг-стентами зі стабільною ІХС або ГКС, розділили на дві групи. Експериментальна група отримувала до 75-100 мг аспірину щодня разом із 90 мг тікагрелору двічі на добу впродовж місяця, а потім 23 місяці — лише тікагрелор. У контрольній групі застосовували стандартну подвійну антитромбоцитарну терапію з 75-100 мг аспірину щодня разом із 75 мг клопидогрелю щодня або 90 мг тікагрелору два рази на день (для пацієнтів із ГКС) упродовж 12 місяців із подальшою монотерапією аспірином 12 місяців. Первинна кінцева точка (сукупність смертності від усіх причин або новий Q-ІМ через два роки) припадала на меншу частку пацієнтів у експериментальній групі, але дані не досягли статистичної значущості. Кількість випадків кровотеч було схожою між двома групами. Проте за рік відбулося явне скорочення первинної кінцевої точки у групі тікагрелору, і на другий виникла проблема із прихильністю, що могло вплинути на результат через два роки.

Загалом отримані докази не підтримують змін стандартної клінічної практики щодо стратегії терапії, для цього потрібні переконливіші дані. Лектор зауважив, що результати дослідження Global Leaders не продемонстрували переваги над стандартним лікуванням нового антиагрегантного режиму, оскільки ішемічні події не були верифіковані. Натомість у випробуванні верифікованих ішемічних подій GLASSY щодо ефективності





подвійної антитромбоцитарної терапії порівняно із застосуванням лише тікагрелору різниці між групами не виявлено (Valgimagli, 2018).



У межах симпозиуму «Оптимізація ведення хворих на венозний тромбоемболізм» керівник експертно-консультативного центру з кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», доктор медичних наук **Сергій Миколайович Кожухов** розглянув особливості ведення венозної тромбоемболії (ВТЕ) в онкологічних пацієнтів. Лектор зазначив, що факторами ризику ВТЕ в онкохворих є солідні пухлини, хіміотерапія, хірургія, тромбоцитопенія. Однак роль профілактики ВТЕ часто недооцінюється. Тривала вторинна профілактика ВТЕ з використанням низькомолекулярного гепарину (НМГ) дає кращі результати, ніж варфарин. Рекомендації щодо застосування НМГ у пацієнтів високого ризику ґрунтуються на принципах доказової медицини. Нові оральні антикоагулянти (НОАК) є альтернативою (за вибором хворого) при лікуванні та профілактиці (у селективних пацієнтів) ВТЕ.



Завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор **Віра Йосипівна Целуйко** представила клінічний випадок пацієнтки з рецидивуючою ТЕЛА. Також вона розглянула патогенез, лабораторну діагностику, клінічні прояви та лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС), або синдрому Г'юза – аутоімунного захворювання незапального характеру, що є причиною таких ускладнень, як 15-20% усіх випадків тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок, 10-15% – ТЕЛА, близько 30% інсультів у молодому віці (до 50 років). Перебіг ТЕЛА за наявності АФС є тяжким та характеризується частими венозними й артеріальними тромбозами. Лектор зробила висновок щодо необхідності проведення лабораторних досліджень в усіх осіб із ТЕЛА для виключення АФС. Пацієнти з АФС потребують тривалого (можливо, пожиттєвого) прийому антикоагулянтів. При цьому ефективність варфарину та ривароксабану при АФС є співставною (Weitz et al., 2017).

Під час панельної дискусії «Зміна парадигми: від вторинної профілактики до продовження лікування після невідкладного стану (серцева недостатність, тромбози та емболії, гіперліпідемія, цукровий діабет)» керівник відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», доктор медичних наук, професор **Валентин Олександрович Шумаков** зробив огляд клінічних досліджень ефективності тікагрелору й клопидогрелю. Так, у пацієнтів без ускладнень після стентування із приводу ГКС «переключення» з подвійної антитромботичної терапії на клопидогрель через місяць є найбільш прийнятним, оскільки препарат не підвищує ризику ішемічних епізодів, розвитку кровотеч та є економічно вигідним для хворих.



Послідовність проведення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії на госпітальному та післягоспітальному етапах у хворих на ГКС розглянув **завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Василь Захарович Нетяженко**. Лектор зробив короткий огляд міжнародних рекомендацій та акцентував увагу щодо переваг у призначенні клопидогрелю хворим на ГКС без елевачії ST, а саме: з низьким ризиком несприятливих наслідків за шкалою GRACE; при непереносимості аспірину як монотерапії; ГКС у поєднанні з показаннями до тривалого прийому антикоагулянтів (фібриляція передсердь [ФП], венозні тромбоемболічні ускладнення, протези клапанів, тромб у порожнині лівого шлуночка [ЛШ]) у складі подвійного та потрійного антитромботичного лікування. Окрім того, клопидогрель можна призначати хворим на ГКС без елевачії ST через протипоказання до тікагрелору та непереносимість, специфічні побічні ефекти, економічні причини, а також у разі «хрупкості» пацієнта (клопидогрель є препаратом вибору). На додаток, Василь Захарович виступив із доповіддю «Діагностика та профілактика тромбогенних ускладнень при мультифакторних захворюваннях». Він представив клінічний випадок ендокартиту Леффлера, основною причиною смерті при якому є тромбоемболічні ускладнення.

На характеристиках «крихкого» пацієнта із ГКС та ФП зупинився **завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віктор Корнійович Ташук**. Він зазначив, що хворого на ФП як «крихкого» характеризують вік, кволість, втрата маси тіла, хронічна СН, коморбідність, поліпрагмазія, порушення функції нирок, високий ризик тромбоемболії та кровотеч (Halvorsen, ESC, 2018). Отже, «крихкі» пацієнти – це ті, які мають клінічний синдром, пов'язаний зі зниженою здатністю відновлюватись після стресової події через погіршення функціонування фізіологічних систем, що призводить до несприятливих наслідків для здоров'я. За рекомендаціями ESC (2015), для таких хворих необхідно адаптувати антитромботичну терапію відповідно до ваги та функції нирок за умов іммобілізаційного стресу. Також було розглянуто доцільність використання НОАК (ривароксабану) у «крихких» пацієнтів із ГКС та ФП.



Перипортальна кардіоміопатія стала темою доповіді **завідуючого відділу профілактики та лікування невідкладних станів Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України, доктора медичних наук, професора Миколи Павловича Копиці**. Він представив клінічний випадок гострої СН у пацієнтки після пологів. Основним механізмом ГКС у вагітних є спонтанна коронарна дисекція (43%), що зумовлено

коливанням рівнів естрогену/прогестерону. Це призводить до структурних змін коронарних артерій на тлі фіброзно-м'язової дисплазії або захворювання сполучної тканини, підвищеної напруги. Коли ж ГКС розвивається на тлі ангіографічно нормальних коронарних артерій (18% випадків), механізми лишаються неясними і включають транзиторний коронарний спазм. Коронарний тромбоз (17% випадків) може бути наслідком гіперкоагуляції при вагітності або результатом парадоксальної емболізації. Микола Павлович розглянув характерні зміни ЛШ при синдромі Такоцубо, який симулює STEMI, виникає після інтенсивного стресу та зумовлений підвищенням рівня катехоламінів, а також діагностичні критерії асоціації СН та зазначеного синдрому. Діагноз Такоцубо підозрюють, коли клінічна маніфестація, ЕКГ-зміни непропорційні рівню підвищених тропонінів та аномалії руху стінки ЛШ не корелюють з ушкодженням коронарної артерії. Також може спостерігатися значне підвищення сироваткового натрійуретичного пептиду (мозкового або NT-proMNP) під час гострої фази. З метою уточнення діагнозу слід провести коронароангіографію з вентрикулографією для виявлення неушкоджених коронарних судин. Сучасні діагностичні критерії перипортальної кардіоміопатії включають: виникнення симптомів СН в останні місяці вагітності або перші після пологів; відсутність іншої виявленої причини для розвитку СН та розпізнаного серцевого захворювання до останнього місяця вагітності; фракцію викиду ЛШ <45% та/або фракцію укорочення <30%. Незважаючи на те що виділяють форми з/без дилатації порожнини ЛШ, зниження фракції викиду є обов'язковим для постановки діагнозу.

**Підсумком конференції стала резолюція, в якій учасники зазначили, що:**

1. В Україні доступні сучасні рекомендації та алгоритми, які відомі фахівцям, але не завжди виконуються (з різних причин).
2. На сьогодні немає достатньо порівняльних досліджень основних рекомендованих фармакологічних підходів/засобів для лікування пацієнтів з артеріальними і венозними тромбозами.
3. Виконання багатьох алгоритмів діагностики й терапії у відділеннях/палатах інтенсивного лікування та реанімації кардіологічного профілю неможливе через відсутність адекватних методів візуалізації.
4. Позитивні результати лікування пацієнтів із невідкладними станами втрачають ефективність після виписки зі стаціонара, що пов'язано з недостатньою прихильністю до амбулаторного лікування та його неадекватним контролем.
5. Гостро необхідні лікарі відповідної кваліфікації у сфері інтенсивного лікування, що потребує організації спеціальних курсів із боку МОЗ України.
6. На досвіді негативних результатів складних клінічних випадків, представлених на конференції, маємо зробити висновки та кроки щодо вдосконалення дієвих методів контролю якості надання медичної допомоги хворим високого ризику.

Підготувала **Олександра Демецька**







# ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

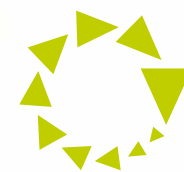
для снижения  
и контроля АД  
в течение  
суток<sup>1</sup>

## АЗИЛСАРТАН

превосходит  
другие сартаны  
в антигипертензивном  
эффекте<sup>2,3</sup>

## ХЛОРТАЛИДОН

доказанно  
улучшает прогноз  
у пациентов  
с АГ<sup>4</sup>



# ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон

## МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА



**Краткая инструкция для медицинского применения лекарственного средства ЭДАРБИКЛОР® (EDARBYCLOR®).** Состав: действующие вещества: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 12,5 мг; 1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 25 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ C09D A09. **Фармакологические свойства.** Механизм действия. Действующие вещества препарата ЭдарбиКлор® влияют на два отдельных механизма, которые задействованы в регулировании кровяного давления. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют прежде всего на дистальную часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца), подавляя реабсорбцию ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) и способствуют реабсорбции Ca<sup>++</sup> (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na<sup>+</sup> и воды в кортикальной собирательной трубке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. **Азилсартана медоксомил.** Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в результате реакции, которая катализируется ангиотензин-преобразовательными ферментами (АПФ, киназа II). Ангиотензин II является основным прессорным агентом ренин-ангиотензиновой системы, который влияет на сужение сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия. Азилсартана медоксомил – это пероральный препарат, который во время абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз на активное вещество азилсартан. Азилсартан блокирует вазоконстрикторное и альдостерон-секреторное действие ангиотензина II благодаря селективному блокированию связывания ангиотензина II с рецептором AT1 во многих тканях, таких как гладкая мускулатура сосудов и надпочечники. Таким образом, его действие не зависит от путей синтеза ангиотензина II. **Хлорталидон.** Хлорталидон вызывает диурез с повышенной экскрецией натрия и хлора. Место действия хлорталидона – дистальная часть канальцев почек (начальный отдел извилистого канальца) через угнетение реабсорбции ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) и содействует реабсорбции Ca<sup>++</sup> (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na<sup>+</sup> и воды в кортикальной собирательной трубке и/или увеличение скорости потока вызывает повышение секреции и выведение K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацеллюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Несмотря на то, что механизм действия хлорталидона и связанных с ним лекарственных средств не является полностью исследованным, считают, что гипонатриемия и гиповолемия являются основой его антигипертензивного действия. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: - у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией; - как начальная терапия для пациентов, которые нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискерином-содержащими средствами пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, которые планируют беременность. **Побочные реакции.** Азилсартана медоксомила. Побочные реакции, вероятно связанные с лечением, были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях с частотой ≥ 0,3 % и выше, чем в плацебо-группе, приведены ниже. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота. *Общие расстройства:* астения, утомляемость. *Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* спазм мышц. *Со стороны нервной системы:* головокружение, постуральное головокружение. *Со стороны дыхательной системы:* кашель. *Метаболические и алиментарные расстройства:* гипонатриемия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия. Хлорталидон. В клинических исследованиях по изучению хлорталидона наблюдались такие нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, желудочно-кишечное расстройство и повышение уровней мочевой кислоты и холестерина. *Постмаркетинговый период.* Наблюдались такие нежелательные реакции: тошнота, обмороки, потеря сознания, сыпь, зуд, ангионевротический отек. Поскольку данные о этих реакциях касаются группы пациентов неопределенного объема, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Такеда Ирландия Лтд, Ирландия / Takeda Ireland Ltd, Ireland.

1. Collier D.J. et al. J Clin Hypertens. 2018;20:1473–1484. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788–797. 3. Takagi H. et al. Hypertension Research (2014) 37, 432–437. 4. Barrios V., Escobar C. Integrated Blood Pressure Control 2014:7 35–47.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UA/AZI/0319/0005



# Рандомизированное исследование эффективности и безопасности азилсартана медоксомила в сочетании с хлорталидоном

**Несмотря на разработку и доступность новых антигипертензивных средств, большинство ( $\geq 75\%$ ) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не достигают целевых значений артериального давления (АД) на фоне приема одного препарата, что указывает на важное значение применения фиксированных комбинаций у пациентов с АГ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2018). В действующих в США рекомендациях четко определена целесообразность сочетанного использования препаратов у лиц с АГ 2-й степени: при систолическом АД (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическом АД (ДАД)  $\geq 100$  мм рт. ст. В статье Weber et al., опубликованной в Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (2018; 19 (3): 1-13), представлены результаты исследования эффективности и безопасности азилсартана медоксомила (АЗЛ-М) в сочетании с хлорталидоном в лечении АГ 2-й степени.**

В клинических руководствах часто рекомендуется применение комбинации тиазидоподобных диуретиков с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, а именно блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (Gradman et al., 2010; James et al., 2014; Weber et al., 2014). Тиазидный диуретик гидрохлоротиазид и тиазидоподобный диуретик хлорталидон используются для лечения АГ. В нескольких исследованиях обнаружено, что хлорталидон обеспечивает большее снижение АД и более длительную продолжительность действия (Ernst et al., 2011; Lund, Ernst, 2012; Matthews et al., 2013). Преимущества безопасности и эффективности сочетанного применения хлорталидона с АЗЛ-М в сравнении с комбинацией гидрохлоротиазида и олмесартана медоксомила были доказаны в международном многоцентровом рандомизированном исследовании (Neutel et al., 2016).

Данные обсервационного исследования 3849 пациентов с АГ, получавших БРА АЗЛ-М или иАПФ, показали, что АЗЛ-М более эффективен в улучшении контроля АД (Gitt et al., 2016). По результатам клинических испытаний, монотерапия АЗЛ-М по сравнению с такими БРА, как олмесартан и валсартан имела сравнимую или лучшую эффективность в дозах 40 и 80 мг (Bakris et al., 2011; White et al., 2011; Perez, Cao, 2017). Следовательно, комбинация АЗЛ-М и хлорталидона может оказывать более сильное гипотензивное действие, чем другие представленные укаанных классов препаратов.

Действительно, два этапа исследования показали более эффективное антигипертензивное влияние АЗЛ-М в сочетании с хлорталидоном по сравнению с лечением АЗЛ-М и гидрохлоротиазидом или БРА олмесартаном в комбинации с гидрохлоротиазидом (Cushman et al., 2012; Bakris et al., 2012).

Важным фактором при принятии решения выбрать хлорталидон в качестве тиазидоподобного диуретика для комбинированного лечения с АЗЛ-М было использование препарата в основных клинических исследованиях по АГ. Полученные результаты показали значительно лучшую профилактику инсульта в сравнении с плацебо (относительный риск 0,64;  $p=0,0003$ ) (SHEP Cooperative Research Group, 1991). Кроме того, было обнаружено, что данный диуретик оказывает протекторное действие на сердечно-сосудистую (СС) систему, сходное с таковым иАПФ и антагонистов кальция (ALLHAT Collaborative Research Group, 2002). Однако следует отметить, что исследования комбинации АЗЛ-М + хлорталидон, где конечными точками являлись бы тяжелые СС-события, не проводились. Вместе с тем было выполнено рандомизированное двойное слепое исследование «Антигипертензивная эффективность гидрохлоротиазида при сравнении с хлорталидоном в сочетании с азилсартаном медоксомилом», длительность которого составила один год, без информации о жестких конечных точках (Bakris et al., 2012).

## Дизайн исследования

Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое трехфазное исследование оценки эффективности и безопасности АЗЛ-М в сочетании с хлорталидоном (25 мг) один раз в день у пациентов с АГ 2-й степени: САД  $\geq 160$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст. согласно рекомендациям ESC/ESH (Williams et al., 2018). Больных случайным образом распределили на группы в соотношении 1:1:1, а именно:

- 1-я группа принимала АЗЛ-М в дозе 40 мг и хлорталидон по 25 мг один раз в день;
- 2-я группа — АЗЛ-М в дозе 80 мг и хлорталидон по 25 мг;
- 3-я группа — хлорталидон в дозе 25 мг с плацебо.

Наблюдение длилось шесть недель. В исследовании принимали участие пациенты не моложе 18 лет со средним суточным САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и  $\leq 180$  мм рт. ст. Больным, предварительно получавшим ту или иную антигипертензивную терапию, назначали так называемое вымывание — на протяжении двух недель они принимали плацебо.

Что касается лабораторных исследований, у пациентов показатели гематологического обследования и полного анализа мочи были в рамках референтного диапазона, либо допускались отклонения, которые не являлись клинически значимыми для включения в наблюдение.

Больные с любыми формами вторичной гипертензии, установленным или предположительным одно- или двухсторонним стенозом почечной артерии, тяжелой АГ (ДАД  $> 119$  мм рт. ст.), недавним (в течение шести месяцев) анамнезом крупного СС-события, клинически значимым дефектом сердечной проводимости, обструкцией оттока левого желудочка / аортальной болезнью клапанов, тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) были исключены. Также в исследовании не принимали участие лица с гиперили гипокалиемией, уровнем аланинаминотрансферазы, превышающим норму в  $> 2,5$  раза, гиперчувствительностью к БРА, диуретикам тиазидного типа или другим производным сульфонамида, пациенты с окружностью руки  $< 24$  или  $> 42$  см, работавшие в ночные смены, беременные или кормящие, а также женщины репродуктивного возраста, не использовавшие утвержденные средства контрацепции.

## Оценка АД

Амбулаторный мониторинг АД выполняли в течение всего исследования (шесть недель), начиная с первого дня рандомизации. Участникам был установлен монитор Spacelabs 90207 утром, сразу же после определения АД в клинике, где аппарат был запрограммирован на измерение АД каждые 15 минут с 06:00 до 22:00 и каждые 20 минут с 22:00 до 06:00. Все расчеты показателей АД должны были проводиться при аналогичных обстоятельствах, то есть в рабочие дни недели; пациенты выполняли обычные физические нагрузки, избегали дневного сна. Вычисляли средние значения АД через 0-12 и 22-24 часа после введения дозы лекарственных средств в группах рандомизации.

## Оценка безопасности

Все пациенты, получавшие по крайней мере одну дозу исследуемого препарата, вошли в группу анализа безопасности. Оценка включала такие показатели, как:

- побочные эффекты, связанные с лечением, которые возникли после приема первой дозы препарата и через 14 дней (или 30 дней для серьезных нежелательных явлений) — последней;
- отклонения в лабораторных данных, включая гематологические показатели, липидный профиль, уровень глюкозы плазмы крови натощак, хорионический гонадотропин человека (для женщин с детородным потенциалом);
- вес;
- показатели жизненно важных функций;
- данные физикального обследования и электрокардиограммы в 12 отведениях.

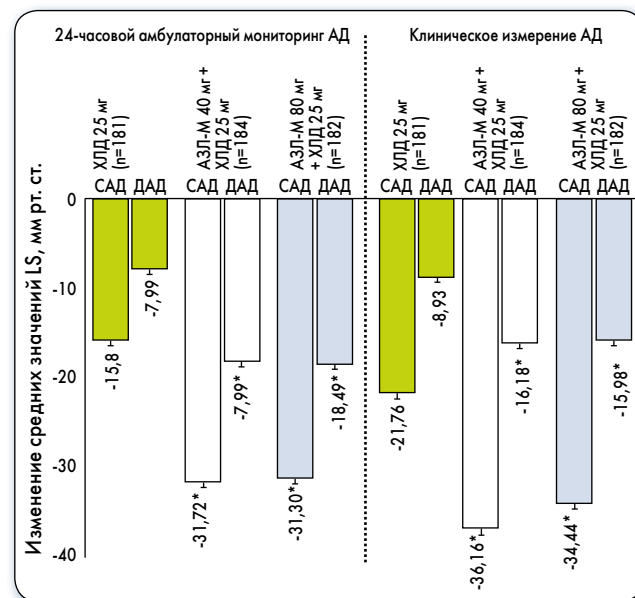
## Результаты

Всего в исследовании принял участие 551 пациент, случайным образом отобранный и распределенный в следующие группы: плацебо с хлорталидоном 25 мг ( $n=184$ ); АЗЛ-М в дозе 40 мг с хлорталидоном по 25 мг ( $n=185$ ); АЗЛ-М в дозе 80 мг с хлорталидоном по 25 мг ( $n=182$ ).

В общей сложности 495 (89,8%) больных завершили исследование. Наиболее распространенными причинами преждевременного прекращения наблюдения были нежелательные побочные явления (4,4%) и добровольная отмена лечения (1,8%). Среди случайным образом распределенных участников средний возраст составил 58,7 года, мужчин и женщин было поровну; исходное среднее 24-часовое АД (151,4/89,7-153,2/90,5 мм рт. ст.) и среднее клиническое АД (165,6/93,4-166,4/94,8 мм рт. ст.) являлись одинаковыми во всех группах. Не было никаких существенных различий в отношении других демографических характеристик.

В начале исследования среднее значение САД было одинаковым у пациентов, принимавших хлорталидон (165,6 $\pm$ 1,0 мм рт. ст.), АЗЛ-М в дозе 40 мг + хлорталидон (166,3 $\pm$ 1,0 мм рт. ст.) и АЗЛ-М по 80 мг + хлорталидон (166,3 $\pm$ 1,1 мм рт. ст.). На 6-й неделе средний показатель САД в группах 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон был сходным по величине (-36,2 $\pm$ 1,2 и -34,4 $\pm$ 1,2 мм рт. ст. соответственно), но выше, чем в группе только хлорталидона (-21,8 $\pm$ 1,2 мм рт. ст.) (рис. 1). Таким образом, совместное применение 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон было связано со статистически более значимым снижением САД относительно группы, которая использовала только хлорталидон.

Также 24-часовое среднее значение ДАД в начале исследования было сходным для групп хлорталидона (89,8 $\pm$ 0,9 мм рт. ст.), 40 мг АЗЛ-М + хлорталидон (90,5 $\pm$ 0,9 мм рт. ст.) и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон (90,1 $\pm$ 0,9 мм рт. ст.). После шести недель лечения снижение ДАД в группах совместного введения было одинаковым (40 мг АЗЛ-М + хлорталидон: -18,3 $\pm$ 0,6 мм рт. ст., 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон: -18,5 $\pm$ 0,6 мм рт. ст.), но выше, чем при использовании одного хлорталидона (-8,0 $\pm$ 0,6 мм рт. ст.).



**Рис. 1. Результаты клинического и амбулаторного измерения АД**

Примечания: ХЛД — хлорталидон; АЗЛ-М — азилсартан медоксоимил; LS — средние значения определены методом наименьших квадратов; \*  $p < 0,001$ .

## Достижение критериев ответа

Критерии ответа определяли как:

- клиническое САД  $< 140$  мм рт. ст. и/или снижение САД  $< 20$  мм рт. ст. от исходного уровня;
- клиническое ДАД  $< 90$  мм рт. ст. и/или снижение ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст. от исходного уровня;
- совместные критерии САД и ДАД.

Таким образом, более значимая доля респондентов отмечалась в группах совместного введения АЗЛ-М в дозе 80 мг + хлорталидон, чем в группе хлорталидона (рис. 2).

Как для групп САД, так и для комбинированных категорий САД и ДАД было более чем на 20% больше респондентов в группах сочетанного применения препаратов по сравнению с пациентами, получавшими только хлорталидон. Аналогичным образом, улучшенный ответ также наблюдался для категории ДАД, причем отмечалось на 12% больше участников исследования в группах совместного введения по сравнению с лечением только хлорталидоном.

## Безопасность

Как показано в таблице, общая частота нежелательных явлений, возникавших при лечении в разных группах, была одинаковой: хлорталидон — 51,9% и при совместном применении 40 и 80 мг АЗЛ-М + хлорталидон — 52,2 и 51,6% соответственно.

Однако были некоторые значительные различия. Так, в группе пациентов, принимавших АЗЛ-М + хлорталидон, чаще отмечали головокружение, гипотонию, повышенный уровень креатинина в крови, диарею, инфекции мочевыводящих путей, гематурию, астению и мышечные спазмы.

Закінчення на наступній стор.



Початок на попередній стор.

Головная боль и гипокалиемия были более распространены в группе хлорталидона.

Подытоживая вышеизложенные данные, следует отметить, что комбинированная терапия АЗЛ-М + хлорталидон обеспечивает эффективное и аддитивное снижение АД у пациентов с АГ 2-й степени. Более того, изучение снижения АД по подгруппам, включая возраст, расу, пол и индекс массы тела, не выявило признаков гетерогенности в ответ на получаемое лечение АЗЛ-М + хлорталидон.

В целом совместное введение АЗЛ-М и хлорталидона было хорошо переносимым, и частота побочных действий являлась низкой во всех группах лечения. Стоит подчеркнуть, что большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. Кроме того, использование АЗЛ-М в значительной степени смягчало гипокалиемический эффект, вызванный диуретиком хлорталидоном, что обеспечивало антигипертензивную эффективность хлорталидона при минимизации его неблагоприятного воздействия на метаболизм калия.

Таблица. Нежелательные явления, связанные с лечением, в различных группах пациентов

| Параметры, n (%)                                         | ХЛД 25 мг (n=181) | АЗЛ-М 40 мг + ХЛД 25 мг (n=184) | АЗЛ-М 80 мг + ХЛД 25 мг (n=182) |
|----------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Любые НЯ                                                 | 94 (51,9)         | 96 (52,2)                       | 94 (51,6)                       |
| НЯ, связанные с лечением, которые привели к его отмене   | 6 (3,3)           | 10 (5,4)                        | 8 (4,4)                         |
| Серьезные НЯ                                             | 1 (0,6)           | 3 (1,6)                         | 3 (1,6)                         |
| Наиболее частые НЯ* (2% в любой группе лечения)          |                   |                                 |                                 |
| Головокружение                                           | 6 (3,3)           | 16 (8,7)                        | 19 (10,4)                       |
| Головная боль                                            | 13 (7,2)          | 8 (4,3)                         | 9 (4,9)                         |
| Повышенное содержание ингибитора активатора плазминогена | 3 (1,7)           | 12 (6,5)                        | 4 (2,2)                         |
| Гипокалиемия                                             | 11 (6,1)          | 2 (1,1)                         | 4 (2,2)                         |
| Дислипидемия                                             | 4 (2,2)           | 7 (3,8)                         | 5 (2,7)                         |
| Повышенный уровень креатинина в плазме крови             | 0                 | 5 (2,7)                         | 9 (4,9)                         |
| Астения                                                  | 2 (1,1)           | 6 (3,3)                         | 5 (2,7)                         |
| Инфекция мочевыводящих путей                             | 3 (1,7)           | 3 (1,6)                         | 7 (3,8)                         |
| Боль в спине                                             | 2 (1,1)           | 7 (3,8)                         | 3 (1,6)                         |
| Отеки**                                                  | 5 (2,8)           | 4 (2,2)                         | 2 (1,1)                         |
| Чрезмерная утомляемость                                  | 5 (2,8)           | 6 (3,3)                         | 0                               |
| Диарея                                                   | 0                 | 4 (2,2)                         | 6 (3,3)                         |
| Повышенный уровень мочевой кислоты в плазме крови        | 2 (1,1)           | 4 (2,2)                         | 3 (1,6)                         |
| Повышенная концентрация креатинкиназы в плазме крови     | 3 (1,7)           | 1 (0,5)                         | 4 (2,2)                         |
| Высокочувствительный С-реактивный белок                  | 0                 | 4 (2,2)                         | 4 (2,2)                         |
| Гипотензия                                               | 0                 | 4 (2,2)                         | 4 (2,2)                         |
| Учащенное сердцебиение                                   | 4 (2,2)           | 3 (1,6)                         | 1 (0,5)                         |
| Инфекция верхних дыхательных путей                       | 2 (1,1)           | 4 (2,2)                         | 3 (1,6)                         |
| Гематурия                                                | 1 (0,6)           | 3 (1,6)                         | 3 (1,6)                         |
| Гипертриглицеридемия                                     | 2 (1,1)           | 1 (0,5)                         | 4 (2,2)                         |
| Сниженный уровень калия в плазме крови                   | 3 (1,7)           | 0                               | 0                               |

Примечания: ХЛД – хлорталидон; НЯ – нежелательные явления; \* НЯ представлены согласно Медицинскому словарю терминологии регулятивной деятельности; \*\* в том числе периферические отеки.

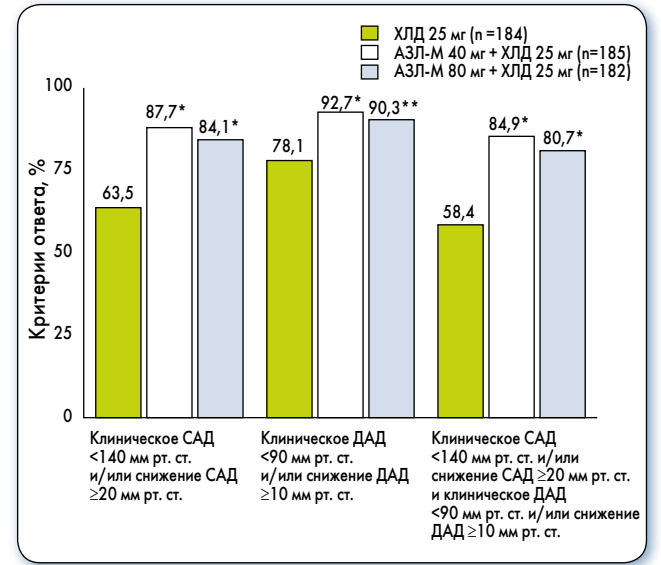


Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевых значений АД к концу исследования

Примечания: ХЛД – хлорталидон; АЗЛ-М – азилсартан медоксомил; \*  $p < 0,001$  на основе логистического регрессионного анализа; \*\*  $p = 0,002$  на основе логистического регрессионного анализа.

Выводы

Совместный прием АЗЛ-М в дозах 40 и 80 мг с хлорталидоном по 25 мг ассоциировался с положительным эффектом по отношению к показателям профиля безопасности и переносимости в сравнении с применением 25 мг хлорталидона. В данном исследовании не стояло задачи дифференциации между АЗЛ-М по 40 и 80 мг, однако значительных отличий в эффективности доз 40 и 80 мг АЗЛ-М в комбинации с хлорталидоном не выявлено. Сочетанное использование препаратов было также более эффективным в плане снижения АД, чем 25 мг хлорталидона отдельно. Таким образом, результаты исследования подтверждают, что комбинированная терапия АЗЛ-М и хлорталидоном является эффективной антигипертензивной стратегией у пациентов с АГ 2-й степени (ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018).

Подготовила **Наталья Нечипорук**

При содействии ООО «Такеда Украина»  
UA/AZI/0519/0011

3v

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
На нашому сайті  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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





Г.В. Мостбауер, к. мед.н., М.Б. Джус, к. мед.н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

# Ураження коронарних артерій при неспецифічному аортоартеріїті

**Як відомо, переважна більшість коронарних подій є наслідком атеросклеротичного ураження коронарних артерій (КА), однак деякі випадки ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема інфаркту міокарда (ІМ), пов'язані з неатеросклеротичними процесами, такими як емболія, вазоспазм, гіперкоагуляція, дисекція та вроджені аномалії КА, тупа травма грудної клітки, системні васкуліти (СВ) тощо (Choudhury, Marsh, 1999; Mirza, 2003; Wang et al., 2015). Так, за результатами дослідження L. Choudhury et al. (1999), частота ІМ у пацієнтів віком до 45 років становила 6-10% випадків (переважно у чоловіків), а причинами його розвитку у жінок віком до 45 років були: атеросклероз (80%), емболія (5%), гіперкоагуляція (5%), вроджені аномалії КА (4%) та інші, як-от спазм, дисекція КА, васкуліт, травма грудної клітки та опромінення середостіння тощо (6%).**

У деяких випадках СВ є невстановленою причиною стенозу КА та ішемії міокарда (Empen et al., 2017). При СВ, таких як вузиковий поліартеріїт, гігантоклітинний артеріїт, гранулематоз із поліангітмом (гранулематоз Вегенера), хвороба Кавасакі, неспецифічний аортоартеріїт (НАА), еозинофільний гранулематоз із поліангітмом (синдром Чарга — Стросс), криоглобулінемічний васкуліт, хвороба Бехчета тощо, у патологічний процес можуть залучатися КА (Al-Hulaimi et al., 2001; Knockaert, 2007; Knockaert et al., 2014; Mirza, 2003; Wang et al., 2017). Окрім того, васкуліт може розвинутися при деяких аутоімунних ревматичних захворюваннях, зокрема системному червоному вовчаку (Wang et al., 2017).

Одним із СВ, при якому можуть уражатися коронарні артерії, є НАА, або хвороба Такаюсу, що за поширеністю посідає третє місце серед усіх СВ (Brunner et al., 2010). НАА є рідкісним, але потенційно смертельним захворюванням (Khan et al., 2016), що уражає молодих людей і асоційоване зі значною захворюваністю та передчасною смертністю (Cavalli et al., 2018; Mason, 2010). Рідкісність НАА, неспецифічність клінічних проявів на ранній стадії захворювання, гетерогенна клінічна картина, неспецифічні результати лабораторних досліджень призводять до затримки встановлення діагнозу і призначення лікування та значного ураження артерій, що спричиняє суттєву захворюваність і летальність. Рання діагностика НАА відіграє вирішальну роль у поліпшенні прогнозу пацієнтів із НАА (Mason, 2010).

Ураження судин при НАА має прогресуючий характер, а судинні ускладнення з боку серця, нирок та центральної нервової системи (ЦНС) є основними причинами захворюваності та смертності при НАА (Hassani, 2016; Mason, 2010). Наявні дані підтверджують результати дослідження, згідно з якими ІМ чи серцева недостатність (СН) внаслідок ураження КА можуть бути потенційно фатальними ускладненнями хвороби (Wang et al., 2013). Це зумовлено тим, що патологія КА асоціюється з вищими показниками захворюваності та летальності (Ohigashi et al., 2012; Yang et al., 2014) і є важливою причиною смерті у пацієнтів із НАА (Miller, Maleszewski, 2011; Soto et al., 2006). Тому оптимальна стратегія ведення таких хворих поліпшує їхній прогноз. Перебіг НАА може ускладнюватися розвитком стенокардії, ІМ, раптовою смертю, через це у разі наявності болю у грудній клітці в молодих жінок необхідно розглядати НАА як одну з можливих причин ІХС з метою оптимального ведення таких пацієнтів (Cavalli et al., 2018). Зокрема, у деяких молодих жінок із НАА-асоційованими ураженнями КА можуть спостерігатися характерні симптоми гострого коронарного синдрому (ГКС). Якщо при цьому НАА не діагностований, і пацієнтки не отримують імуносупресивної терапії, можуть виникнути несприятливі наслідки, як-то рестеноз КА чи фатальне ураження аорти (Yang et al., 2015). Необхідно зазначити, що у хворих старшого віку причиною ураження КА може бути як НАА, так

і атеросклероз КА. Однак НАА характерний для відносно молодших пацієнтів; на нього частіше хворіють жінки без факторів ризику (ФР) атеросклерозу; захворюванню притаманне ураження устя і проксимальних відділів КА (Yang et al., 2017).

## Визначення

НАА (хвороба відсутності пульсу) належить до системних васкулітів; згідно з номенклатурою васкулітів, прийнятою Консенсусною конференцією у Чепел-Гілл (2012), він уражає артерії великого діаметра. НАА часто є гранулематозним запаленням аорти та/або її основних гілок і зазвичай розвивається у віці до 50 років (Jennette et al., 2012). Як видно із визначення, НАА — ідіопатичний гранулематозний васкуліт, який уражає аорту та її гілки (Jennette et al., 2012; Johnston et al., 2002; Kim, Barra, 2018; Mason, 2010; Saab et al., 2009), такі як брахіоцефальний стовбур, сонні та підключичні артерії (Dwivedi et al., 2014). Окрім того, можуть уражатися проксимальні відділи легеневих, коронарних і ниркових артерій (Arnaud et al., 2011; Johnston et al., 2002; Mason, 2010; Saab et al., 2009). Необхідно зазначити, що висхідна аорта, стовбур легеневої артерії та її гілки, а також КА можуть бути пошкоджені ізольовано (Vaideeswar, Deshpande, 2013). При НАА ураження аорти та її основних гілок спостерігають у вигляді стенозу, оклюзії, дилатації, рідше — аневризми (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Vaideeswar, Deshpande, 2013).

## Епідеміологія

Слід зазначити, що поширеності НАА притаманні етнічні та географічні відмінності (Bicakcigil et al., 2009). У Північній Америці частота захворюваності НАА становить 2,6 випадків на 1 млн населення (Brunner et al., 2010; Johnston et al., 2002). НАА частіше зустрічається у населення Південно-Східної Азії, Центральної та Південної Америки (Bicakcigil et al., 2009; Chougule et al., 2014; Sadeghpour Tabaei et al., 2008). Поширеність НАА в Японії становить 40 випадків на 1 млн населення (Toyofuku et al., 1996). Зазвичай НАА маніфестує на другому або третьому десятилітті життя (Johnston et al., 2002), але може уражати дорослих у будь-якому віці (Brunner et al., 2010; Webb et al., 2004). Як уже зазначалося, на НАА частіше (у 90% випадків) страждають жінки (Castlemain, 2010; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Abularrage et al., 2008; Sadeghpour Tabaei et al., 2008). НАА не є рідкістю і в дитячому віці та у дорослих віком від 40 років (Kothari, 2002; Rossman, 2011).

## Етіологія та патогенез

Етіологія НАА невідома. У розвитку захворювання можуть відігравати роль інфекційні агенти, зокрема спірохети, мікобактерії туберкульозу, стрептококи, а також генетичні фактори, що підтверджують дані про часту асоціацію захворювання з лейкоцитарними антигенами HLA B52, B39 в Японії та із HLA-DR B1-1301/1302 у Мексиці (Arnaud et al., 2006, 2011; Rossman, 2011). Необхідно зазначити, що у пацієнтів із HLA-B52 спостерігалися тяжчі ураження, ніж за їхньої відсутності (JCS Joint Working

Group, 2011). Окрім того, описані сімейні випадки НАА (Ozen et al., 2007). Географічні відмінності у поширеності НАА можуть свідчити про те, що екологічні фактори значимі для розвитку цього захворювання (Brunner et al., 2010; Weyand, Goronzy, 2003).

У патогенезі НАА основну роль відіграють аутоімунні механізми (Arnaud et al., 2011). Відомо, що клітини  $\gamma\delta$ -T і  $\alpha\beta$ -T (CD4 і CD8) та клітини — природні кілери мають велике значення для патогенезу ураження судин при НАА (Johnston et al., 2002). Участь аутоімунних механізмів у розвитку цього захворювання підтверджує асоціація НАА з іншими аутоімунними патологіями, такими як гломерулонефрит, системний червоний вовчак, саркоїдоз, серонегативний спондилоартрит, хвороба Крона, виразковий коліт тощо, що може підтверджувати участь імунних механізмів у патогенезі НАА (Acar et al., 2005; Kim et al., 2012; Opastirakul et al., 2004; Rose et al., 1990; Van Elburg et al., 1992). Наявність у пацієнтів із НАА антимітохондріальних та антиендотеліальних антитіл корелює з активністю захворювання (Brunner et al., 2010). У літературі є дані щодо індукції апоптозу в клітинах ендотелію аорти, утворення аутоантитіл проти білка теплового шоку (*heat-shock protein*) зі збільшенням експресії Е-селектину, молекул адгезії судинних клітин 1 та продукції інтерлейкіну (ІЛ) 4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферону- $\gamma$  (Chauhan et al., 2006; Park et al., 2006; Verma et al., 2005). За даними дослідження N. Kasuya et al. (2006), у пацієнтів із НАА в активній стадії виявлене підвищення експресії Р-селектину, який може відігравати значну роль у запальних і тромботичних процесах при НАА, ймовірно, шляхом індукування тромбоцитарно-лейкоцитарних взаємодій.

Окрім того, у пацієнтів із НАА виявляють антифосфоліпідні антитіла, які значним чином впливають на розвиток атеросклерозу та ІХС (Rav-Acha et al., 2007; Yokoi et al., 1996). До того ж антифосфоліпідні антитіла можуть сприяти прогресуванню ураження судин при НАА, а їхнє виявлення асоціюється з підвищенням частоти венозного й артеріального тромбозу (Yokoi et al., 1996). Необхідно зазначити, що навіть за відсутності антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів з активним НАА наявний тромбоз уражених артерій. Дані дослідження T. Watanabe et al. (2001) свідчать про підвищену чутливість тромбоцитів до колагену та збільшений рівень у плазмі крові тромбосану B2, що є можливими причинами тромбозу.

## Патоморфологія

На ранніх стадіях НАА відзначається гранулематозний артеріїт з переважанням в інфільтраті мононуклеарів із переважною локалізацією запалення в адвентиції, ділянці *vasa vasorum*, середній оболонці артерій із наявністю гігантських багатоядерних клітин та подальшим розвитком некрозу останньої (Bornancini et al., 2013; Kim, Barra, 2018) і поширенням запалення на інтиму (Vaideeswar, Deshpande, 2013). Окрім того, спостерігають інфільтрацію судинної стінки Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, макрофагами (Mason, 2010; Weyand, Goronzy, 2003). Із прогресуванням



Г.В. Мостбауер



М.Б. Джус

захворювання виявляють проліферацію інтими, фіброз середньої оболонки та адвентиції, що призводить до потовщення артеріальної стінки і розвитку стенозу чи оклюзії артерій (Bornancini et al., 2013; Barra, 2018; Mason, 2010; Suzuki et al., 1999). Дилатація чи утворення аневризми є наслідком значної деструкції еластичних волокон та дегенерації середньої оболонки артерій (Suzuki et al., 1999; Vaideeswar, Deshpande, 2013). Слід зазначити, що при НАА частіше виявляють стенози, рідше — аневризми артерій (Soto et al., 2011).

## Клінічні прояви

Клінічна картина НАА різноманітна і залежить від (Hulusi et al., 2007; Peter et al., 2011; Wang and Dang, 2015):

- басейну пошкоджених артерій — ураження дуги аорти (хвороба відсутності пульсу), низхідної грудної або черевної аорти (атипова коарктація), а також ниркових, коронарних і легеневих артерій;
- ступеня ураження артерій;
- стадії захворювання;
- наявності колатерального кровотоку.

Варто підкреслити, що діагноз НАА рідко встановлюється на ранній стадії (Kothari, 2002). Ускладнює діагностику наявність неспецифічних симптомів і різноманітність проявів захворювання (Perera et al., 2013), починаючи від безсимптомних пацієнтів із випадковим виявленням, приміром, різного пульсу, до катастрофічних, таких як цереброваскулярні події (Vaideeswar, Deshpande, 2013).

## Прояви НАА

- ослаблення або відсутність пульсу
- різниця між артеріальним тиском на плечових артеріях (>10 мм рт. ст.)
- утомлюваність
- артеріальні шуми
- головний біль
- переміжна кульгавість
- лихоманка
- запаморочення
- артеріальна гіпертензія
- артралгії/міалгії
- каротидинія
- інсульт
- стенокардія
- недостатність аортального клапана
- схуднення
- анемія

Примітка: адаптовано за Perera et al., 2013.

Розрізняють три стадії НАА (Miller, Maleszewski, 2011):

- перша — системна чи стадія превідсутності пульсу: характеризується наявністю конституціональних симптомів, таких як субфебрилітет, нездужання, нічна пітливість, артралгії, анорексія та втрата маси тіла;
- друга — стадія васкуліту: конституціональні симптоми супроводжуються

Продовження на наступній стор.



Початок на попередній стор.

ознаками ураження судин, як-от чутливість чи біль по ходу судин (ангіодинія) тощо;

• третя – пізня, фіброзна, оклюзивна (англ. *quiescent phase* – фаза «спокою» або *burnt-out phase* – фаза «вигорання»): спостерігаються характерні ознаки НАА, пов'язані зі стенозом артерій або їхньою оклюзією.

На пізній стадії (відсутності пульсу) зазвичай наявні симптоми, що відображають ішемію уражених органів (розвивається внаслідок стенозу та/або оклюзії артерій), які включають переміжну кульгавість, ослаблення чи відсутність пульсу на верхніх кінцівках, артеріальну гіпертензію (АГ), ІМ, неврологічні симптоми тощо (Johnston et al., 2002; Kim, Bağrı, 2018; Kothari, 2002; Wang, Dang, 2015). Переміжна кульгавість, судинні шуми, асиметрія артеріального тиску чи пульсу (або його відсутність) є найтипівішими ознаками НАА (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007). Так, відсутність пульсу спостерігається у 84-96% випадків цього захворювання (Johnston et al., 2002).

Ураження серцево-судинної системи

Така патологія наявна у 22-48% осіб із НАА (Ahmadi-Simab et al., 2007; Cong et al., 2010; Mwipatayi et al., 2005; Panja et al., 1998; Soto et al., 2008; Vaideeswar, Deshpande, 2013). Як було зазначено вище, ускладнення з боку серця при НАА є характерними, а недостатність аортального клапана, ішемія міокарда та ІМ з розвитком СН є частими причинами смерті пацієнтів (Park et al., 2005; Soto et al., 2011). Ураження серцево-судинної системи може проявлятися у вигляді аортальної недостатності внаслідок дилатації проксимальної частини висхідної аорти (Bottio et al., 2002; Johnston et al., 2002; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007), АГ, що зазвичай розвивається внаслідок стенозу ниркових артерій чи ураження аорти (Hassani, 2016; Johnston et al., 2002; Saab et al., 2009), ішемії міокарда (Endo et al., 2003; Soto et al., 2011), міокардиту (An et al., 2017), дилатаційної кардіоміопатії (Kim et al., 2012), перикардиту (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Miller, Maleszewski, 2011), СН (An et al., 2017; Johnston et al., 2002; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007), порушення ритму та провідності серця (Soto et al., 2011), ураження легеневої артерії з розвитком легеневої гіпертензії (Mwipatayi et al., 2005), утворення внутрішньосерцевих тромбів (An et al., 2017; Kim et al., 2012).

Ураження КА при НАА

Ураження КА при НАА було описане A.G. Frovig та A.C. Loken (1951), а аортокоронарне шунтування (АКШ) при НАА вперше проведене J.A. Young (1973). Ураження КА відзначають у 3-44% пацієнтів із НАА (табл. 1) (Cong et al., 2010; Hamdan et al., 2007; Mwipatayi et al., 2005; Soto et al., 2011), однак є дані щодо частішого ураження КА – 53,2-63,3% (Kang et al., 2012, 2014; Lee et al., 2012), яке суттєво підвищує смертність хворих на НАА (Wang et al., 2017).

Внаслідок коронариту і розвитку стенозу/оклюзії КА в осіб із НАА може розвиватися ішемія міокарда, яка є однією з основних причин смерті пацієнтів (Endo et al., 2003; Soto et al., 2011). Так, за даними 10-річного спостереження, актуарна виживаність упродовж 10 років у осіб із НАА й ураженням КА становила 81,4±8,4% (Endo et al., 2003). Своєчасне встановлення діагнозу і відповідне лікування є важливими через несприятливий прогноз. Проте відзначають затримку діагностики НАА та, відповідно, призначення терапії таким пацієнтам (Schmidt et al., 2013; Yang et al., 2017). Щоб уникнути цього, необхідно проводити ранню діагностику ураження судин за допомогою методів дослідження з візуалізацією: МРТ-, КТ-ангіографію, коронарографію (КГ), інтракоронарне ультразвукове дослідження (IVUS) пацієнтам із НАА за наявності клінічної підозри на ураження КА (Amir et al., 2006; Soto et al., 2011; Yang et al., 2017; Yokota et al., 2012).

На додачу, внаслідок частого ураження устя КА чи їхніх проксимальних відділів при НАА несвоєчасне виконання КГ і реваскуляризації може призводити до фібриляції шлуночків і раптової смерті (Yang et al., 2017). Слід зазначити, що ізольоване ураження КА є досить рідкісним, спостерігається у менш ніж 5,0-9,7% випадків НАА, що може ускладнити діагностику цього захворювання (Lanjewar et al., 2007; Yang et al., 2015). Однак більшість випадків залучення КА у патологічний процес при НАА асоційовані з ураженням інших артерій (Yang et al., 2017). Відомо, що ураження аорти або її гілок може розвинути навіть через 5-20 років після ранньої стадії (Araszkiwicz et al., 2007).

При НАА відзначають розвиток стабільної (Bottio et al., 2002; Byrne et al., 2001; Sun et al., 2013; Yadav et al., 2007), нестабільної стенокардії (Empen et al., 2017; Furukawa et al., 2005; Park et al., 2009), ІМ (Hulusi et al., 2007; Otukesh et al., 2008; Sun et al., 2013). За повідомленнями, як перші прояви НАА відзначали стенокардію (Wang et al., 2017; Yadav et al., 2007), нестабільну стенокардію (Endo et al., 2003; Jolly et al., 1999),

ІМ (Otukesh et al., 2008); ІМ, ускладнений кардіогенним шоком (Hamdan et al., 2007). Окрім того, є дані про раптову смерть як наслідок ураження КА (Soto et al., 2011; Spagnolo et al., 2015; Wang et al., 2017). Так, описано раптову смерть 8-місячної дівчинки через стеноз лівої (ЛКА) і правої КА (ПКА) – 60 і 90% відповідно, що розвинувся у результаті недіагностованого НАА (Wang et al., 2013).

Дані щодо прискореного і передчасного розвитку атеросклерозу при НАА обмежені й суперечливі (Numano et al., 2000; Seyahi et al., 2006). E. Seyahi et al. (2006) виявили атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях у 27% пацієнтів із НАА проти 2% у групі контролю (p=0,005). Бляшки частіше були в уражених внаслідок васкуліту ділянках артерій, що підтверджує патогенетичне значення запалення в розвитку атеросклерозу. До того ж середній показник товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій був підвищений у пацієнтів із НАА (0,95±0,31 мм) проти здорових осіб групи контролю (0,59±0,08 мм; p<0,001). За результатами коронарної КТ-ангіографії, у пацієнтів із НАА спостерігали кальцифікацію КА у чотирьох випадках необструктивних уражень (стеноз <50%). Зокрема, у 58-річної пацієнтки виявлені стенози ЛКА, передньої міжшлуночкової артерії (ПМША), ПКА та огинальної артерії (ОА) <50% з індексом Agatston, що дорівнював 341. Необхідно зазначити, що всі значущі стенози КА (≥50%) були некальцифікованими (Soto et al., 2011). За результатами інших досліджень атеросклерозу в осіб із НАА, зокрема КА, не виявлено (Araszkiwicz et al., 2007; Furukawa et al., 2005; Hamdan et al., 2007; Hulusi et al., 2007; Wang et al., 2017).

Слід зазначити, що тільки 5,0-28,6% пацієнтів із НАА з патологією КА мають симптоми, які свідчать про ішемію міокарда (Miller, Maleszewski, 2011; Rav-Acha et al., 2007; Soto et al., 2008), проте, за даними КГ, наявність такого ураження продемонстровано приблизно у 60% хворих на НАА (Lee et al., 2012; Miller, Maleszewski, 2011). Так, за результатами дослідження у 28,6% пацієнтів із НАА і ураженням КА, підтвердженим за допомогою КГ, був асимптоматичний перебіг ІХС (Mwipatayi et al., 2005). У літературі описаний випадок асимптоматичного ураження КА у 11-річного хлопчика, в якого за даними КТ-ангіографії виявлений 95% стеноз устя ПКА і 50% стеноз ЛКА (Mohan et al., 2013).

Ураження КА класифікують на три морфологічних типи (Matsubara et al., 1992; Rav-Acha et al., 2007):

- тип 1 – стеноз або оклюзія устя і проксимальних відділів КА;
  - тип 2 – дифузний або фокальний коронарит (*skip lesions*);
  - тип 3 (найрідкісніший) – аневризми КА.
- Тип 1, який зустрічається найчастіше, є причиною смерті внаслідок розвитку ІМ, СН та може призводити до раптової смерті (Matsubara et al., 1992). При НАА є характерним ураження проксимальних відділів і устя КА (Soeiro Ade et al., 2013; Soto et al., 2011). Це підтверджують дані дослідження, за якими у 87,5% випадків стенозу КА виявляють стеноз/оклюзію устя КА (Endo et al., 2003).

Як видно із класифікації, патологія КА пацієнтів із НАА включає стеноз устя КА внаслідок, головним чином, поширення запального процесу з висхідної аорти на адвентицію, інтиму КА з її проліферацією та фіброзом середньої оболонки й адвентиції (Endo et al., 2003; Matsubara et al., 1992; Yang et al., 2017). Інші ураження (більш рідкісні) включають стеноз проксимальних відділів КА, аневризми/ектазії та рідко – фістули між КА і бронхіальними або легенивими артеріями, які можуть призвести до виникнення синдрому коронарного обкрадання (*coronary steal phenomenon*). Необхідно зауважити, що іноді стеноз КА може бути спричинений коронаритом без стенозу устя КА (англ. *skip lesions* – сегментарні ураження),

але навіть у цих випадках ураження виявляють переважно у проксимальних відділах КА з можливим розвитком ішемії міокарда, особливо в активній фазі НАА (Endo et al., 2003).

Потенційні механізми, що сприяють ішемічним подіям при НАА, є багатофакторними, складними і не до кінця з'ясованими. Місцеве судинне запалення призводить до фіброзу артеріальної стінки і стенозу артерій (Johnston et al., 2002). Окрім того, в активній фазі НАА спостерігають схильність до тромбоутворення внаслідок гіперкоагуляції, підвищення агрегації тромбоцитів і ендотеліальної дисфункції (Kasuya et al., 2006; Watanabe et al., 2001), що може зумовлювати розвиток ІМ. Необхідно зазначити, що хронічне запалення при НАА може прискорити виникнення атеросклерозу (Johnston et al., 2002; Numano, 2000; Seyahi et al., 2006). Окрім того, повідомляється, що у пацієнтів із НАА відзначали традиційні ФР серцево-судинних захворювань (ССЗ) (da Silva et al., 2013). Так, показано, що дисліпідемія незалежно асоціюється із ССЗ при НАА (Liu et al., 2016). За результатами іншого дослідження, в осіб із НАА й ураженням КА спостерігали вищу частоту АГ, більший індекс маси тіла і старший вік порівняно з пацієнтами без таких уражень. Показники щодо інших ФР (ліпідний профіль, стать, цукровий діабет, куріння) не мали достовірних відмінностей між двома групами хворих (Kang et al., 2012). Вплив тривалого прийому глюкокортикоїдів (ГК) може додатково підвищувати ризик розвитку ССЗ (Hong et al., 2015).

Стенокардія

Згідно з даними досліджень, стенокардію спостерігали у 3,7-16% пацієнтів із НАА (Cong et al., 2010; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Limsuwan et al., 2007; Mwipatayi et al., 2005). Стенокардія, як правило, розвивається внаслідок коронариту (Limsuwan et al., 2007), але може бути пов'язана із компресією КА ззовні або синдромом коронарного обкрадування (Nemes et al., 2000). Важливість запалення стінки артерій у розвитку ішемії міокарда підтверджують дані дослідження, в якому було виявлено регрес стенозу ЛКА при прийомі ГК (Isomatsu et al., 2000).

За результатами випробування C. Comarmond et al. (2014) виявлено, що частота ішемії міокарда у хворих на НАА була у п'ять разів вищою, ніж у групі контролю (p=0,002), хоча пацієнти з НАА та учасники контрольної групи мали зівставний ризик розвитку серцево-судинних подій. Окрім того, не встановлено зв'язку між ураженням міокарда при НАА і серцево-судинними ФР атеросклерозу. За даними дослідження, проведеного T. Sun et al. (2013), у 7,7% випадків виявлено ураження КА, серед яких відзначали типову стенокардію у 88,9%, ІМ – у 24,4%, перенесений ІМ – у 8,9%, СН – у 24,4% (початковими проявами НАА в останніх були симптоми з боку серцево-судинної системи). На електрокардіограми (ЕКГ) зміни сегмента ST, що свідчать про ішемію міокарда, мали місце у 77,8% пацієнтів, патологічний зубець Q – у 40%. Найчастіше відзначали ураження устя та проксимальних відділів КА – у 37,4 і 33,3% відповідно. Ураження стовбура ЛКА спостерігалось у 51,1% випадків; 22,2% хворих провели не стентування КА, а 28,9% – АКШ. Однак слід зазначити, що, за даними іншого дослідження, серед 34 осіб із НАА та стенокардією тільки у трьох був виявлений стеноз КА >50% (Panja et al., 1998).

За даними роботи Y. Yang et al. (2017), у пацієнтів, яким провели реваскуляризацію (стентування чи АКШ), стенокардія часто виявлялася першим симптомом (у 83,9% випадків); іншими симптомами були: задишка під час фізичного навантаження (9,7%), відсутність пульсу і офтальмологічні порушення (по 3,2%). У таблиці 2 наведено характеристику випадків стенокардії.

| Табл. 1. Частота ураження КА при НАА за даними досліджень |                                        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Дослідження                                               | Частота ураження коронарних артерій, % |
| Park Y.B. et al., 1992                                    | 23                                     |
| Matsubara O. et al., 1992                                 | 9-10                                   |
| Panja M. et al., 1998                                     | 12                                     |
| Endo M. et al., 2003                                      | 23,8                                   |
| Mwipatayi B.P. et al., 2005                               | 5                                      |
| Hamdan A. et al., 2007                                    | 3-5                                    |
| Rav-Acha M. et al., 2007                                  | 10-30                                  |
| Soto M.E. et al., 2011                                    | 44,4                                   |
| Ohigashi H. et al., 2012                                  | 8,5                                    |
| Lee G.Y. et al., 2012                                     | 63,3                                   |
| Kang E.J. et al., 2012                                    | 57,4                                   |
| Comarmond C. et al., 2014                                 | 25,9                                   |
| Sun T. et al., 2013                                       | 7,7                                    |
| Schmidt J. et al., 2013                                   | 22,2                                   |
| Kang E.J. et al., 2014                                    | 53,2                                   |
| Yang L. et al., 2014                                      | 11,7                                   |
| Li J. et al., 2017                                        | 35,7                                   |



Гострий коронарний синдром

Як було зазначено вище, ІМ рідко розвивається у молодих жінок, але НАА є однією з основних причин його виникнення у цій категорії пацієнтів (Choudhury, Marsh, 1999; Hulusi et al., 2007). За наявності типового загрудинного болю у молодій жінки слід виключити НАА як можливу, але рідкісну, причину розвитку ГКС (Allaoui, 2017; Hulusi et al., 2007). У проведеному в Японії дослідженні вивчали етіологію ІМ у молодих жінок. Серед 2457 випадків ІМ 0,98% траплявся в жінок віком до 50 років; у 41,7% з них, за даними ангіографії, не було атеросклеротичних змін КА, а у 12,5% виявлений НАА (Toyofuku et al., 1996). Ці дані підтверджують результати випробовування G. Cavalli et al. (2018), що проводилося впродовж восьми років за участю молодих жінок до 40 років (n=1950), госпіталізованих у відділення невідкладної допомоги з болем у грудній клітці, задишкою, серцебиттям, стенокардією, СН, асистолією. Причиною ІХС були: атеросклероз КА – у 60%, НАА – у 10% (у жодному разі діагноз НАА не був встановлений до розвитку ГКС), коронарспазм – у 7,5%, зловживання наркотичними речовинами – у 7,5%, дисекція КА – у 5%.

За даними досліджень, ІМ діагностують у 1,5–22,2% пацієнтів із НАА (Comarmond et al., 2014; Kim, Barra, 2018; Mwipatayi et al., 2005; Soto et al., 2008; Yang et al., 2017). Згідно з результатами роботи M.E. Soto et al. (2006), ІМ відзначали у 20% випадків НАА, з яких 73% хворих були віком до 40 років (табл. 3) і жодний з них не мав факторів ризику ІХС.

Смертність пацієнтів з ІМ становила 9% (троє померли після реваскуляризації та двоє – у гострий період ІМ) (Soto et al., 2006). Необхідно зазначити, що, за даними ретроспективного дослідження, у пацієнтів із ГКС типовий біль у грудній клітці спостерігали у 37,5% хворих (Soeiro Ade et al., 2013). Характеристику випадків ГКС у пацієнтів із НАА наведено у таблиці 4.

Слід підкреслити, що вищу поширеність ІМ спостерігали за результатами досліджень, проведених у Центральній/Південній Америці. У пацієнтів із НАА частота серцево-судинних подій (ІМ та інсульту) була у 10 разів вищою порівняно із загальною популяцією (Kim, Barra, 2018). Відповідно до даних проведеного у США дослідження NHANES, поширеність ІМ становила: 0,3% у хворих віком від 20 до 39 років незалежно від статі; 3,3% у чоловіків і 1,8% у жінок 40–59 років (Mozaffarian et al., 2016).

Більшість уражень КА, як було сказано вище, спричиняє їхній стеноз та оклюзію, а розвиток аневризм КА трапляється надзвичайно рідко (Ouali et al., 2011). Руйнування еластичних волокон середньої оболонки артерій є провідним механізмом їх утворення (Schafranski et al., 2011; Suzuki et al., 1999). Аневризми КА призводять до стазу крові, тромбозу та виникнення ІМ (Chougule et al., 2014; Ouali et al., 2011; Schafranski et al., 2011; Suzuki et al., 1999); розриву КА, що спричиняє розвиток тампонади серця і раптової серцевої смерті (Chougule et al., 2014; Suzuki et al., 1999). А. Araszkiwicz et al. (2007) спостерігали швидкий розвиток аневризми ПМША внаслідок ізольованого коронариту з виникненням ІМ. S. Ouali et al. (2011) описали аневризму ПКА та ІМ нижньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), що ускладнився повною атріовентрикулярною блокадою. Описані також випадки аневризми аорти, ЛКА і тяжкої аортальної недостатності у раніше здорової 26-річної жінки (рис. 1) (Schafranski et al., 2011), успішної резекції гігантської аневризми ПКА (6 см), аневризми ЛКА (2,2 см) та проведення АКШ (Kanaan et al., 2008).

Випадки ІМ у дітей

У 1987 р. G.D. Vos et al. вперше повідомили про НАА як причину ІМ у немовляти.

| Табл. 2. Характеристика випадків стенокардії за даними досліджень |                   |                    |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дослідження                                                       | Вік, роки / стать | Фактори ризику ІХС | Дані коронарографії                                                                                                                                                                                 | Лікування                                                                                              | Наслідки                                                                                    |
| Cherif A. et al., 2001                                            | 39/жін.           | Немає              | Ізольований стеноз (90%) устя ПКА                                                                                                                                                                   | АКШ                                                                                                    | Упродовж 14 міс. стенокардію не спостерігали                                                |
| Byrne J.A. et al., 2001                                           | 62/жін.           | Немає              | Виразний стеноз устя ПКА і стовбура ЛКА                                                                                                                                                             | АКШ                                                                                                    | –                                                                                           |
| Bottio T. et al., 2002                                            | 41/жін.           | –                  | Критичний стеноз устя ЛКА                                                                                                                                                                           | АКШ, протезування аортального клапана                                                                  | Упродовж 17 міс. стенокардію не спостерігали                                                |
| Achari V. et al., 2005                                            | 32/жін.           | Немає              | Стеноз (70%) устя ЛКА                                                                                                                                                                               | Преднізолон, метотрексат                                                                               | Через 3 міс. поліпшення стану                                                               |
| Lanjewar C. et al., 2007                                          | 27/жін.           | Немає              | Окклюзія устя ЛКА і стеноз (80%) устя ПКА                                                                                                                                                           | Невідкладне АКШ                                                                                        | Через 20 днів розвинувся фатальний ІМ, ускладнений набряком легень внаслідок тромбозу шунта |
| Yadav P. et al., 2007                                             | 27/чол.           | Немає              | Стеноз (80%) устя ЛКА                                                                                                                                                                               | Преднізолон, антитромбоцитарні та коронарні вазодилататори з рекомендацією проведення АКШ              | –                                                                                           |
| Saab F. et al., 2009                                              | 28/жін.           | Немає              | 1. Окклюзія устя ПКА, стеноз (90%) дистального відділу стовбура ЛКА, устя ОА та ПМША<br>2. Через 6 міс. – шунти прохідні<br>3. Через 3,5 року – без істотних змін, незначне дифузне ураження шунтів | АКШ, метилпреднізолон, преднізолон, метотрексат, нітрогліцерин, аспірин, метопролол, аторвастатин      | Упродовж 4 років після АКШ турбувала стенокардія (призначений ранолазин)                    |
| Wang L. et al., 2017                                              | 29/чол.           | Немає              | Виразний стеноз (95%) устя ЛКА, окклюзія ПКА                                                                                                                                                        | Імплантація елютинг-стеннта в ЛКА (відмова від АКШ), аспірин, клопидогрель, преднізолон, циклофосфамід | Через 1 міс. стенокардію не спостерігали                                                    |

| Табл. 3. Взаємозв'язок між віком та ІМ у пацієнтів із НАА |                                    |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Вікові групи, роки                                        | Пацієнти з ІМ (n=15), кількість, % |
| 0-9                                                       | 1 (7)                              |
| 10-19                                                     | 2 (13)                             |
| 20-29                                                     | 7 (47)                             |
| 30-39                                                     | 1 (7)                              |
| 40                                                        | 4 (27)                             |

Примітка: Адаптовано за Soto M.E. et al., 2006.

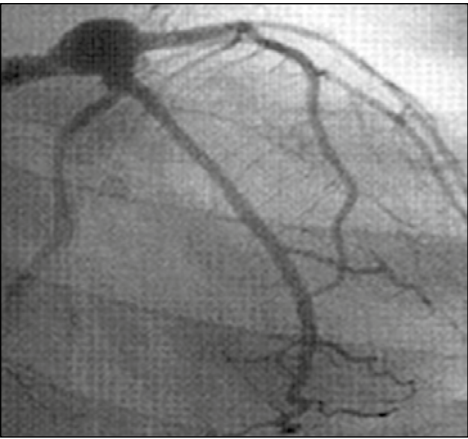


Рис. 1. Дані КА: велика аневризма ЛКА у 26-річної жінки з НАА

Примітка: Адаптовано за Schafranski M.D. et al., 2011.

Описаний ІМ, що ускладнився раптовою зупинкою серця з успішною реанімацією у 14-річної дівчинки, якій проведено невідкладне АКШ, але з летальним кінцем (Basso et al., 1994). А. Limsuwan et al. (2007) повідомили про розвиток фатального ІМ із зубцем Q у 8-річної дівчинки внаслідок окклюзії стовбура ЛКА, що ускладнився СН. Також описаний розвиток фатального ІМ у 11-річного хлопчика, що ускладнився набряком легень (Otukesh et al., 2008).

Діагностика

Рання діагностика та лікування НАА є важливими для запобігання таким ускладненням, як ішемія міокарда, аортальна недостатність, застійна СН і цереброваскулярні події. Слід зазначити, що часто пацієнти із НАА мають тривалий анамнез неправильної діагностики захворювання та невідповідного лікування, що може призводити до раннього розвитку клінічних кінцевих точок, як-от ІМ, застійна СН або навіть раптова смерть (Chen et al., 2015; Dwivedi et al., 2014; Wang et al., 2017; Yang et al., 2015). За результатами роботи J.C. Mason (2010), основними детермінантами гірших наслідків були затримка діагностики НАА і пізнє призначення медикаментозної терапії. Окрім того, несвоечасне застосування ГК нерідко спричиняє високі показники внутрішньостентового рестенозу або окклюзії шунта (Wang et al., 2017). Встановлення діагнозу НАА часто затримується, оскільки пацієнти з НАА можуть бути асимптоматичними або мати неспецифічні симптоми на ранній стадії системного запалення (лихоманка, втома, міалгії) (Castlemain, 2010; Kothari, 2002; Wang, Dang, 2015), доки не розвинуться такі основні ускладнення, як дилатація аорти з розвитком аортальної недостатності

(Castlemain, 2010), ішемія міокарда (Park et al., 2009; Sun et al., 2013) та ін. Окрім того, НАА притаманні різноматність проявів (Mason, 2010) та брак діагностичних маркерів захворювання. Часто пацієнти обстежуються у декількох лікарів-спеціалістів, перш ніж буде встановлений діагноз НАА (Castlemain, 2010). Так, за даними Японського товариства з дослідження кровообігу, затримка встановлення діагнозу НАА є більшою, ніж гігантоклітинного артеріїту (в середньому на 21,4 та 2,7 місяця відповідно, p=0,05) (JCS Joint Working Group, 2011).

Діагноз НАА ставлять на основі даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження з візуалізацією (Saab et al., 2009) і діагностичних критеріїв Американського коледжу ревматології (ACR) (Arend et al., 1990).

Лабораторні методи дослідження

Дані лабораторних методів обстеження є неспецифічними (JCS Joint Working Group, 2011). При дослідженні крові виявляють підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), анемію, лейкоцитоз, тромбоцитоз, збільшення концентрації С-реактивного білка (СРБ) та інші ознаки (Araszkiwicz et al., 2007; JCS Joint Working Group, 2011; Sadeghpour Tabaei et al., 2008), які можуть свідчити про активність захворювання (JCS Joint Working Group, 2011; Saab et al., 2009). Необхідно зазначити, що Cong X.L. et al. (2010) за даними біопсії виявили активне запалення у 58,3% пацієнтів, що, як вважалося, перебували у клінічній ремісії і мали нормальну ШОЕ. За результатами дослідження, у 70% осіб із НАА було виявлено підвищення ШОЕ та/або рівня СРБ, що корелювало з активністю захворювання. Нові ураження судин встановили у 53% пацієнтів, з них у 81% випадків рецидивів – зі зміною структури уражених судин. Окрім того, виявлено асоціацію з підвищенням гострофазових білків. І навпаки, у 23% випадків НАА була наявна активність захворювання за нормальних показників. Слід зазначити, що серед пацієнтів, які проходили дослідження з візуалізацією (за відсутності нових клінічних ознак), спостерігалася невідповідність між гострофазовими показниками крові та даними методів з візуалізацією. У 46% хворих відзначали підвищення вмісту гострофазових білків за відсутності нових уражень судин при проведенні МРТ або навпаки – відсутність підвищення гострофазових показників запалення за наявності нових уражень судин чи потовщення їхньої стінки / набряку (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007). Тому важливо встановлювати наявність запалення, базуючись не тільки на симптомах, але й на результатах досліджень із візуалізацією з метою виключення прогресуючого ушкодження артерій (Mason, 2010).

Для поліпшення діагностики НАА необхідний пошук нових біомаркерів захворювання. У літературі є повідомлення про вищу специфічність рівня пентраксину 3 для визначення активності захворювання порівняно із традиційними маркерами запалення та активності матриксних металопротеїназ (Isobe, 2013).

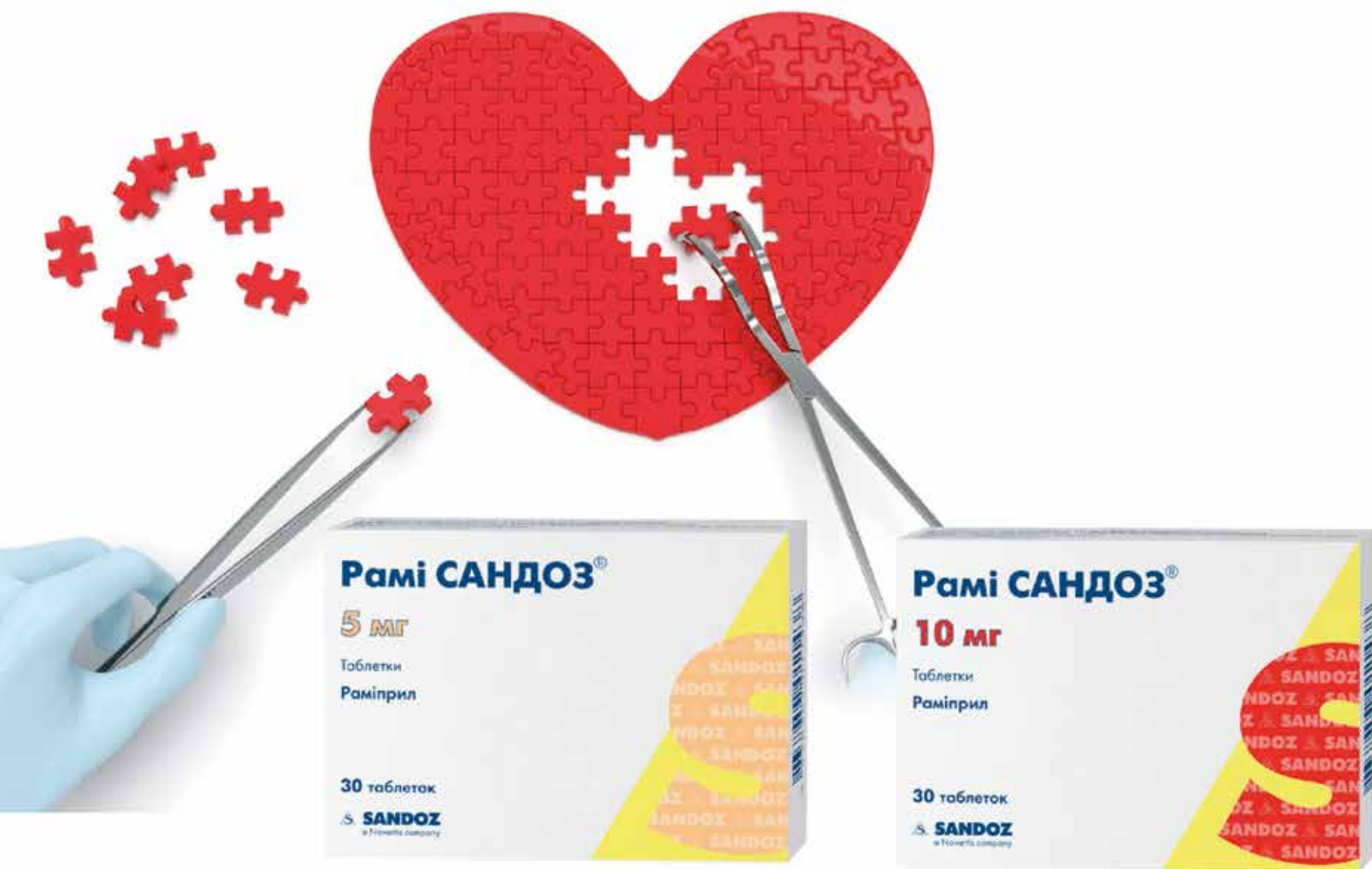
Гістопатологічне підтвердження діагнозу

Діагноз НАА можна підтвердити за даними автопсії (Wang et al., 2013) та зразками тканин, отриманих при проведенні хірургічного втручання (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Saab et al., 2009). Показано, що майже у 40% пацієнтів із НАА у клінічній ремісії з нормальним рівнем гострофазових білків виявляли активний васкуліт (Kerr et al., 1994). За результатами гістологічного дослідження КА, виявлено потовщення інтими, гранулематозний панартеріт із наявністю гігантських багатоядерних клітин та лімфоплазматичною інфільтрацією (Endo et al., 2003).

Продовження на стор. 36



# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ<sup>1,3,\*</sup>



- ❧ Доведена органопротекторна дія<sup>3</sup>
- ❧ Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- ❧ Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- ❧ Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Vuong A.D. and Annis L.G. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The Ann of Pharmacother. 2003; 37(3): 412 -419. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. HOPE and MICRO-HOPE study investigators: The Lancet, 2000. 355 (9200): 253-259. \*Мається на увазі доведена органопротекторна дія молекули раміприлу.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-07-PAM-PEЦ-0219



# Сучасний погляд на ефективний контроль артеріального тиску у пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень

Нещодавно в українській медичній спільноті відбулася вельми цікава та ще досить нова за форматом подія: всеукраїнська конференція-вебінар на тему «Сучасний погляд на ефективний контроль артеріального тиску в пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних ускладнень». У заході взяли участь близько 700 лікарів із 16 міст України. Конференція викликала неабиякий інтерес у практикуючих кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, оскільки сьогодні одними з найпоширеніших патологій є серцево-судинні захворювання (ССЗ).



Цікавість і жваву дискусію викликала доповідь «Раміприл і лікування хворих із високим серцево-судинним ризиком» лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, наукового керівника відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» (м. Київ), професора Юрія Миколайовича Сіренка.

На початку виступу Юрій Миколайович нагадав колегам, у чому полягає континуум ССЗ. Фактично, це єдиний патологічний процес із безперервним перебігом під назвою «атеросклероз». На рисунку 1 схематично зображено умовні етапи прогресування даного патологічного стану, починаючи із факторів ризику, серед яких артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, цукровий діабет (ЦД), інсулінорезистентність, куріння тощо, що призводять до дисфункції ендотелію, формування атеросклеротичної бляшки. Також представлені клінічні прояви, одним із яких можуть стати ішемічна хвороба серця (ІХС), коронарний тромбоз, інфаркт міокарда (ІМ), дилатація лівого шлуночка (ЛШ), серцева недостатність (СН) та ін.

Слід акцентувати, що в епіцентрі названих процесів знаходиться основний елемент – судина. Відповідно, усі терапевтичні можливості впливу пов'язані з тією чи іншою дією на цю судину. На початковому етапі даного континуума є ймовірність попередити розвиток захворювання. У фазу клінічних проявів із розвитком ІХС можна спостерігати регрес патології. Відомо, що, наприклад, за допомогою відповідних препаратів маємо нагоду домогтися зменшення розміру атеросклеротичної бляшки внаслідок процесу ретракції. На пізніх етапах можливе сповільнення захворювання. Тобто метою терапії хворого на ССЗ на кожній стадії є продовження тривалості життя та покращення його якості. Закономірно, що чим раніше розпочате лікування, тим відчутніший ефект.

Серед вагомих факторів ризику серцево-судинних (СС) ускладнень є АГ. За даними метааналізу С. Thomopoulos et al. (2014), саме по собі зниження артеріального тиску (АТ) може попереджати виникнення і прогресування СС-подій. Так, наприклад, зниження АТ на 10/5 мм рт. ст. зменшує ризик виникнення ІХС на 16% та інсульту – на 33%. При досягненні цільових показників АТ можливо попередити коронарні події на 20%, інсульту – ще на 35%.

Раміприл – стандартний і надійний антигіпертензивний засіб, що є одним із найпоширеніших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та використовується у щоденній терапевтичній практиці. Механізм дії даного препарату включає вплив на АПФ та розпад брадикініну.

Професор Ю.М. Сіренко детальніше зупинився на історії вивчення ефективності раміприлу. Одним із перших клінічних досліджень було CARE (Kaplan N.M. et al., 1996). У 11 110 пацієнтів в амбулаторних умовах через вісім тижнів лікування препарат ефективно знижував АТ до цільового рівня: середньодобовий систолічний АТ (САТ) – на 21,3 мм рт. ст. і діастолічний АТ (ДАТ) – на 13,8 мм рт. ст. Дозу раміприлу титрували з 2,5 до 10 мг/добу.

Окрім антигіпертензивного ефекту, раміприл має органопротекторні властивості, що підтверджує, зокрема, випробування HUSCAR, в якому використовували раміприл по 5 та 1,25 мг порівняно із плацебо (Lievre M. et al., 1995). Варто зауважити, що доза препарату 1,25 мг не впливала на рівень АТ. Проте мета цієї роботи полягала в тому, щоб показати, що навіть у дозі, яка не сприяла зниженню АТ, раміприл спричиняв регрес гіпертрофії ЛШ.

У дослідженні SECURE (Lonn E.M. et al., 2001) за участю 732 пацієнтів із ССЗ чи ЦД аналізували вплив раміприлу на перебіг атеросклерозу впродовж 4,5 років (слід зазначити, що даний препарат не є холестеринзнижувальним). Ефективність раміприлу в дозах 2,5 і 10 мг порівнювали із плацебо. Закономірно, що у вищій дозі препарат діяв краще (більше ніж на третину уповільнювалося прогресування атеросклерозу), але навіть у невеликій він мав васкулопротекторний ефект (рис. 2).

Наступне дослідження REIN, результати якого представив спікер, включало осіб із недіабетичною нефропатією зі зниженою функцією нирок (Ruggenenti P. et al., 2001). На сьогодні відомо, що всі пацієнти з ураженням нирок, альбумінурією діабетичного чи недіабетичного генезу повинні отримувати препарати, які блокують



Рис. 1. Континуум ССЗ

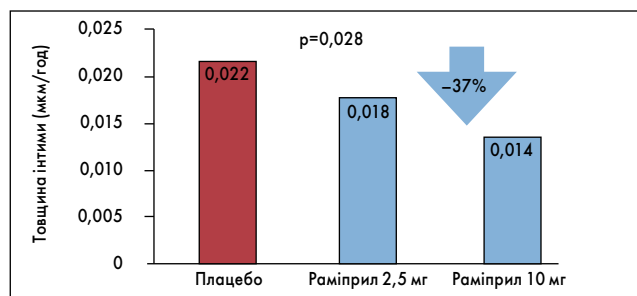


Рис. 2. Уповільнення швидкості прогресування атеросклерозу на тлі застосування раміприлу у дослідженні SECURE

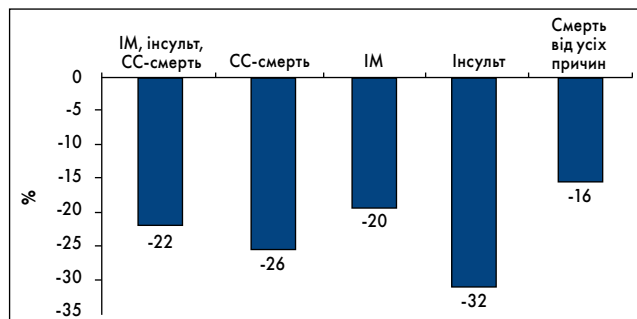


Рис. 3. Вплив раміприлу на первинні кінцеві точки у дослідженні REIN

ренін-ангіотензинову систему (РАС) не лише з метою зниження АТ, але й для нефропротекції. Саме REIN було одним із перших випробувань, яке показало, що раміприл більше ніж на половину (56%) уповільнює розвиток термінальної ниркової недостатності. Було продемонстровано, що чим раніше починати терапію, тим кращий ефект.

У контексті обговорення ефективності раміприлу слід обов'язково згадати одне з найвагоміших за цим напрямом досліджень HOPE (Sleight P. et al., 2000). За словами професора Ю.М. Сіренка, на даний час загальновідомо, що препарати, які блокують РАС, необхідно застосовувати для васкулопротекції. Проте у 90-х рр. минулого століття цей факт ще не був науково підтверджений. Вчені, що планували дослідження HOPE, мали на меті довести цю концепцію попри певні ризики. Як ми бачимо, результати дослідження були переконливими. Так, у хворих із високим ризиком СС-подій на тлі прийому раміприлу (в дозі 10 мг на ніч) частота ІМ, інсульту, СС-смерті (первинна кінцева точка) загальною знизилася на 22%, зокрема рівень летальних наслідків від СС-ускладнень – на 26%, ІМ – на 20%, інсульту – на 32% та смерті від усіх причин – на 16% порівняно із групою плацебо (рис. 3).

Частина хворих (3654 особи), які були включені у дослідження, мали ЦД 2-го типу. Аналіз даних цих пацієнтів, що був оприлюднений під назвою MICRO-HOPE, показав схожий ефект терапії раміприлом (Gerstein H.C. et al., 2001). Найбільший позитивний вплив препарату спостерігався щодо зниження СС-смерті (-37%) і типового для ЦД показника – нефропатії (-24%).

Ще одного цікавого висновку дійшли автори піддослідження HOPE-TOO (Bosch J. et al., 2005). Після закінчення основного періоду спостереження HOPE, що тривав п'ять років, хворим обох груп призначали іАПФ (зокрема раміприл). Упродовж наступних трьох років різниця між двома групами стосовно первинних кінцевих точок (СС-смерть, ІМ, інсульт) залишалася на рівні 17%. Тобто чим раніше розпочати ефективне лікування, тим кращий результат у майбутньому.

Дослідження HOPE мало велике значення для клінічної практики. З моменту публікації отриманих результатів було змінено більшість міжнародних рекомендацій. Так, наприклад, 2007 р. вийшли рекомендації щодо нового підходу до лікування АГ (ESH/ESC, 2007), в яких з'явилися дані про те, як слід використовувати іАПФ у пацієнтів високого і дуже високого СС-ризiku для попередження ускладнень та з метою сповільнення прогресування ниркової недостатності. Того ж 2007 р. було представлено європейське керівництво з атеросклерозу (ESH/EASD, 2007), в якому вперше препарати, що блокують РАС, включили до стратегій лікування для попередження прогресування атеросклерозу. До рекомендацій із терапії гострого коронарного синдрому і нестабільної стенокардії (ACC/AHA, 2007) вперше увійшли лікарські засоби, які блокують РАС.

Водночас Американська діабетична асоціація (ADA) включила іАПФ, зокрема раміприл, до терапевтичних схем, а також для профілактики прогресування нефропатії. У рекомендаціях Американської асоціації серця (AHA, 2007) вказано, що застосування раміприлу для контролю АГ у хворих на ЦД із високим ризиком СС-ускладнень попереджає інсульт.

Професор Ю.М. Сіренко зазначив, що всі ці тези лишаються актуальними і сьогодні. Оновлені рекомендації не виключають, а навпаки, підтверджують необхідність застосування препаратів, які блокують РАС для попередження прогресування атеросклерозу.

Підводячи підсумки, Юрій Миколайович повернувся до континуума ССЗ і зазначив: дослідження, проведені з метою вивчення ефективності раміприлу, підтверджують, що даний препарат доцільно призначати на будь-якому етапі, починаючи з факторів ризику, виникнення атеросклерозу і до кінцевих стадій, зокрема для лікування серцевої та ниркової недостатності. Крім того, раміприл має найширший спектр показань, згідно з інструкціями до медичного застосування препаратів (табл. 1), та найвищу прихильність серед усіх іАПФ (Maniccia G. et al., 2011).

В Україні зареєстровано препарат Рамі Сандоз® (компанія «Сандоз»), діючою речовиною якого є раміприл. Професор Ю.М. Сіренко зазначив, що Рамі Сандоз® має широкий спектр показань та характеризується збалансованістю виведення (нирки – 60%, печінка – 40%), зручністю прийому – 1 таблетка на добу та дозування (2,5; 5; 10 мг).

Табл. 1. Найширший спектр показань до призначення раміприлу серед іАПФ

| Препарат    | Показання |    |    |                       |                         |                                                      |
|-------------|-----------|----|----|-----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|
|             | АГ        | СН | ІМ | Діабетична нефропатія | Недіабетична нефропатія | Профілактика ССЗ                                     |
| Раміприл    | +         | +  | +  | +                     | +                       | + пацієнти з анамнезом ІХС, інсульту, ЗПА, ЦД        |
| Каптоприл   | +         | +  | +  | +                     |                         |                                                      |
| Еналаприл   | +         | +  |    |                       |                         |                                                      |
| Лізиноприл  | +         | +  | +  | +                     |                         |                                                      |
| Периндоприл | +         | +  |    |                       |                         | + пацієнти з підтвердженою ІХС, що перенесли інсульт |

Примітка: ЗПА – захворювання периферичних артерій.

Продовження на наступній стор.



Початок на попередній стор.



Не менш цікавою і практичною була доповідь «Комбінації у лікуванні артеріальної гіпертензії», яку представила провідний науковий співробітник відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» (м. Київ), доктор медичних наук Ганна Дмитрівна Радченко.

Відомо, що на сьогодні більшість ( $\geq 75\%$ ) пацієнтів з АГ не досягають цільових значень АТ на тлі монотерапії, що вказує на необхідність комбінованого лікування (James P.A. et al., 2014). Ганна Дмитрівна розповіла про схеми лікування та найбільш оптимальні, прийнятні й неприйнятні (умовно) комбінації антигіпертензивних препаратів у тих чи інших клінічних ситуаціях (табл. 2).

Табл. 2. Комбінації антигіпертензивних препаратів при неускладненій АГ

| Найбільш оптимальні                                          | Прийнятні                                                                                                             | Неприйнятні                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| іАПФ + тіазид<br>іАПФ + АК<br>БРА II + тіазид<br>БРА II + АК | АК + тіазиди<br>Тіазиди + калійзберігальні<br>Інгібітор реніну + тіазид / АК<br>БАБ + діуретик / дигідропіридинний АК | іАПФ + БРА II<br>БАБ + іАПФ / БРА II<br>БАБ + недигідропіридинний АК<br>БАБ + препарат центральної дії |

Критерії, яким повинні відповідати найбільш оптимальні комбінації:

- вплив на різні ланки патогенезу АГ;
- взаємодія антигіпертензивного ефекту;
- збільшення тривалості дії препаратів, як, наприклад, це характерно для поєднання іАПФ із діуретиком;
- невідомості побічних реакцій одного препарату дією іншого;
- наявність клінічних досліджень, в яких доведено, що така комбінація ефективна стосовно попередження СС-подій.

Лектор нагадала, що, відповідно до нових європейських рекомендацій із терапії АГ (ESC/ESH, 2018), для більшості пацієнтів із неускладненою АГ, незалежно від того, чи супроводжується захворювання метаболічними порушеннями, лікування має починатися з іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) сумісно з антагоністами кальцію (АК) чи діуретиками. Така комбінація

відповідає переліченим вище п'яти вимогам найбільш прийнят-ного поєднання антигіпертензивних препаратів.

Далі спікер звернулася до питання щодо умовно неприйнят-них комбінацій, а також чи існують ніші для їхнього застосування. Виявляється, існують. Ось декілька прикладів. У пацієнтів із АГ та ІХС виправданою є комбінація блокаторів РАС із  $\beta$ -адрено-блокатором (БАБ). Раніше вважалося, що таке поєднання лікар-ських засобів є нераціональним, оскільки вони впливають на одні й ті самі ланки патогенезу АГ. Проте відомо, що хворим на ІХС, особливо у постінфарктний період, рекомендовані БАБ, а при АГ препаратами вибору є іАПФ. Отже, ця комбінація може бути за-стосована, але лише в конкретних випадках. Якщо ж у пацієнта на тлі АГ наявні набряковий синдром, ІХС та СН, доцільно розгля-нути поєднання БАБ із діуретиком. Відповідно до європейських рекомендацій ESC/ESH (2018), в осіб із АГ та СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка можна починати лікування з потрійної комбінації: блокатора РАС, БАБ і діуретика.

Ще одна вузька ніша для, на перший погляд, нераціональної комбінації антигіпертензивних препаратів – АГ та фібриляція передсердь. У даному разі слід призначати блокатори РАС, БАБ сумісно з АК (БАБ можна комбінувати з дигідропіридинними АК). Слід звернути увагу, що БАБ із недигідропіридинними АК не рекомендовано поєднувати через ризик значного зниження частоти серцевих скорочень. У пацієнтів з АГ та ураженням нирок необхідно уважно поставитися до вибору діуретика, що залежить від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (табл. 3).

Табл. 3. Вибір діуретика при лікуванні пацієнтів з АГ та ураженням нирок

| ШКФ<br>>60 мл/хв                                                                                                                                 | ШКФ<br>45-60 мл/хв                                                                   | ШКФ<br><45 мл/хв                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Можливе призначення будь-якого діуретика                                                                                                         | Краще використовувати тіазидоподібні діуретики<br>хлорталідон по 25 мг або індапамід | Петльовий діуретик (при ШКФ <30 мл/хв)                                |
| При резистентності на тлі гідрохлортіазиду:<br>• збільшити дозу до 50 мг<br>• залишити дозу 25 мг та додати спіронолактон, амілорид чи еплеренон | При резистентності: додати калійзберігальний діуретик                                | При резистентності: комбінувати петльовий діуретик із тіазидоподібним |

Примітка: Адаптовано за Mann S., 2011.

Що робити, коли перед лікарем стоїть вибір, який препарат призначити у тій чи іншій клінічній ситуації: діуретик чи АК?

Звернімося до досліджень. У порівняльному дослідженні гідрохлортіазиду (ГХТЗ) та АК (амлодипіну) у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією амлодипін виявив-ся значно ефективнішим (Calvo C. et al., 2000). У випробуванні ACCOMPLISH комбінація блокатора РАС + АК (амлодипін) була дієвішою у попередженні СС-подій, ніж блокатор РАС + діуретик серед пацієнтів віком від 65 років (Jamerson K. et al., 2008). Проте при аналізі ефективності вказаних комбінацій у різних групах па-цієнтів виявилось, що в когорті осіб із ожирінням обидві чинили співставний позитивний вплив на частоту СС-подій, але у хворих із нормальною вагою була значна перевага у бік використання комбінації з амлодипіном перед ГХТЗ. При недіабетичному ураженні нирок спостерігалася майже однакова ефективність додавання амлодипіну і ГХТЗ (Kaneshiro Y. et al., 2009). Практич-но не було різниці щодо впливу на частоту СС-подій між комбі-націями сартану + АК і сартану + діуретик у загальній популяції (Ogihaara T. et al., 2014). Проте у підгрупі старше 70 років на 30% була ефективнішою комбінація з амлодипіном.

Ганна Дмитрівна влучно охарактеризувала амлодипін як «короля антагоністів кальцію». Адже даний препарат (Julius S. et al., 2004; Nissen S.E. et al., 2004; Pitt B. et al., 2000; Jamerson K. et al., 2008):

- добре вивчений у клінічних дослідженнях;
- відрізняється широким спектром показань (АГ, ІХС, ате-росклероз, СН тощо);
- має тривалий період напіввиведення (до 64 год при АГ);
- не метаболізується в печінці, має високу біодоступність;
- за даними численних досліджень, амлодипін покращує прогноз життя пацієнтів із ССЗ, особливо у хворих на АГ та ІХС.

Оскільки мова йде про сумісне застосування медикаментів, слід зазначити, що існує низка ефективних комбінованих лікарських засобів з АК. Зокрема в Україні зареєстрований препарат Сумілар (компанія «Сандоз») – це фіксована комбінація амлодипіну з ра-міпримом у різних дозуваннях, що робить її призначення вельми зручним. Таке поєднання повною мірою відповідає критеріям найбільш прийнятних комбінацій, оскільки його ефективність у зниженні АТ є значимішою, ніж при монотерапії амлодипіном. При використанні комбінації амлодипіну і раміприлу, зокрема, відзначене зниження частоти побічних ефектів (Miranda R.D. et al., 2008). Крім того, при застосуванні фіксованих комбінацій спо-стерігається суттєво краща прихильність пацієнтів до лікування.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

1-22-КРД-РЕЦ-0519



## Анкета читателя

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»? .....

На какую тему? .....

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



**И.Ю. Головач**, д. мед.н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;  
**Е.Д. Егудина**, д. мед.н., профессор, Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

# Системная красная волчанка в практике семейных врачей: ответы на часто задаваемые вопросы

**Системная красная волчанка (СКВ)** – это комплексное аутоиммунное заболевание с хроническим рецидивирующе-ремиттирующим течением и различными клиническими проявлениями. Тяжесть волчанки варьируется от легкой формы с преимущественным поражением слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни состояний с поражением жизненно важных органов [35]. Клинический профиль СКВ часто достаточно сложен для практикующих врачей, поскольку заболевание может иметь самые разнообразные клинические признаки, быть непредсказуемым, поражая органы с различной степенью вовлеченности, осложняется нарастанием их повреждений и возникновением ряда коморбидных состояний. Диагностику и лечение СКВ традиционно проводят во вторичных и третичных центрах оказания медицинской помощи специалисты, имеющие опыт в ведении пациентов с этим заболеванием. Основная цель – как можно более раннее начало инициальной терапии, распознавание и контроль обострений, а также оптимизация медицинской помощи во время клинического течения болезни [1]. Роль первичной медицинской помощи в рутинном ведении пациентов с СКВ находится в стадии становления. Учитывая преимущественный дебют СКВ в молодом возрасте и большую длительность жизни больных, наблюдение за такими пациентами должно быть комплексным, включая профилактические мероприятия и борьбу с сопутствующими состояниями, которые осуществляют в большей мере семейные врачи [8].

Для оптимизации ведения лиц с СКВ Американский колледж ревматологов (ACR) разработал соответствующие руководства, в которых акцентируется внимание на [4]:

- усовершенствовании роли врачей первичной медицинской помощи в понимании ранних проявлений СКВ для осуществления ранней диагностики;
- лечении и мониторинге пациентов с легким заболеванием;
- распознавании ранних признаков обострений для своевременного обращения к ревматологу;
- контроле активности болезни.

Кроме того, пациентов с высокой или нарастающей активностью заболевания, осложнениями или неблагоприятными последствиями лечения необходимо своевременно направлять к ревматологу, что также должно осуществляться семейным врачом.

В качественном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, было отмечено отсутствие детальных знаний о СКВ у семейных врачей и необходимость более сплоченной работы участников практического здравоохранения [25]. Многие семейные врачи обеспокоены нехваткой достаточных знаний или опыта для лечения СКВ и, таким образом, склонны переоценивать последствия этого заболевания для своих пациентов. В настоящее время существует необходимость в создании хорошо скоординированной междисциплинарной медицинской бригады, включая узких специалистов и семейного врача, для улучшения постоянной помощи, наблюдения и профилактических мероприятий для лиц с СКВ.

## ? Что вызывает СКВ?

Согласно существующей парадигме, триггером СКВ может быть генетическая предрасположенность пациента при воздействии определенных факторов риска окружающей среды. Эпигенетические модификации опосредуют негативное влияние окружающей среды на иммунологические реакции, в конечном итоге приводя к воспалительным и аутоиммунным отклонениям, характеризующимся выработкой аутоантител и повреждением тканей организма [26, 58]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что повышенный риск развития СКВ связан с воздействием кристаллического диоксида кремния, курением сигарет, использованием оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапией,

в то время как существует обратная связь с употреблением алкоголя [45]. В основе иммуновоспалительного процесса, вызывающего развитие полиорганной недостаточности, лежат неконтролируемая гиперпродукция органонеспецифических аутоантител к различным антигенам клеточного ядра и отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке и органах-мишенях.

## ? Относится ли СКВ к редким заболеваниям?

СКВ долгое время воспринималось как редкое заболевание, но в последних исследованиях это положение оспаривается [49]. Существует общемировая тенденция к увеличению как распространенности, так и заболеваемости СКВ [38]. В течение предыдущих десятилетий отмечается увеличение числа новых случаев почти в три раза, что, вероятно, связано с лучшим распознаванием более легких форм болезни [38]. СКВ чаще встречается в городах по сравнению с сельскими районами, и есть косвенные доказательства того, что на эту разницу могут влиять факторы образа жизни и окружающей среды [18]. Ввиду значительных различий между регионами, этническими группами и расами, для семейных врачей очень важно быть информированными об эпидемиологии и бремени СКВ в интересующей их популяции. СКВ чаще развивается у женщин, пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 40 лет, распространенность составляет от 5 до 250 случаев на 100 тыс. населения.

## ? Влияет ли этническая принадлежность на заболеваемость СКВ?

Многочисленные исследования сообщают о повышении частоты СКВ у небелых людей (распространенность от 5 до 9 раз больше по сравнению с белыми), а именно в таких этнических группах, как африканцы и жители Юго-Восточной Азии [31]. Кроме того, латиноамериканцы имеют тенденцию к более тяжелому заболеванию и высокой активности болезни, необратимым повреждениям органов, а также большее количество коморбидностей (повышенный риск сердечно-сосудистых событий) [60].

## ? Гендерные различия: встречается ли СКВ у мужчин?

Недавний обзор F. Rees et al. подтверждает, что среди женщин заболеваемость

гораздо выше, чем среди мужчин [50]. В среднем соотношение частоты СКВ у женщин и мужчин составляет 10-15:1 у взрослых и 3-5:1 у детей [11]. Примечательно, что время начала СКВ, клинические проявления, коморбидность и течение заболевания значительно различаются у пациентов мужского и женского пола. Мужчины имеют более внезапное начало и более тяжелые проявления болезни из-за нефрита и серозита [47]; при этом отмечается рост заболеваемости СКВ именно у мужчин [18].

## ? СКВ характерно для молодой популяции или может дебютировать в любом возрасте?

СКВ может развиваться в любом возрасте и имеет тенденцию дебютировать позже у мужчин (с 5-го по 7-е десятилетие жизни), чем у женщин (с 3-го по 5-е десятилетие) [47, 50]. Во многих исследованиях средний возраст начала СКВ составляет 35-45 лет. Данные статистики первичной медицинской помощи Великобритании показали, что средний возраст диагностики СКВ составляет приблизительно 49 лет у мужчин и 48 лет у женщин. Соответственно, семейные врачи должны подозревать СКВ не только у женщин юношеского и молодого возраста, но и сохранять настороженность в плане возможного развития СКВ у пациентов в 50 или 60 лет [44]. Детская волчанка составляет 10-20% всех случаев СКВ, и по сравнению со взрослыми дети имеют более значимое поражение почек и нервной системы [32].

## ? Когда необходимо заподозрить СКВ на этапе первичной медицинской помощи?

При СКВ в патологический процесс может вовлекаться любой орган или система. Следующие сведения могут быть полезны для понимания эволюции болезни.

Во-первых, не все проявления возникают одновременно, и иногда между ними существует временной интервал в несколько месяцев или даже лет. Темп прогрессирования волчанки может значительно варьировать. У большинства пациентов наиболее ранними жалобами являются общие конституциональные симптомы (особенно усталость), поражение слизистых оболочек, кожи (в том числе фотосенсибилизация) и скелетно-мышечной системы [27]. Следует отметить, что для СКВ не существует какого-либо конкретного сочетания клинических проявлений,



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина

однако необходимо помнить, что СКВ – это, прежде всего, комбинация симптомов! Одновременное поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии/артрит), изменения кожи и усталость могут быть дебютом волчанки, поэтому всех пациентов с подобным симптомо-комплексом необходимо тестировать на возможную СКВ [27]. Кроме того, достаточно часто нефрит бывает начальным проявлением волчанки, что еще раз подчеркивает роль семейных врачей в выявлении ранних признаков поражения почек с помощью простых и недорогих анализов (например, мочи).

На старте болезни наиболее распространенными симптомами являются конституциональные: усталость, повышенная утомляемость, потеря веса и лихорадка без очаговой инфекции, встречающиеся у 90% пациентов [35]. Другие частые симптомы включают артралгию и миалгию, которые отмечаются у 95% лиц с СКВ [65]. Менее распространенные проявления: типичная сыпь в форме «бабочки» (31%), фотосенсибилизация (23%), плевритическая боль в груди (16%), феномен Рейно (16%) и язвы в полости рта (12,5%) [1]. В таблице 1 перечислены возможные заболевания и диагностические подходы при дифференциальной диагностике [39].

## ? Какова начальная тактика при подозрении на СКВ?

При появлении подозрений в пользу диагноза СКВ первоначальная оценка должна включать исследование антиядерных антител в крови (ANA). Это высокочувствительный тест с положительными результатами примерно у 94% лиц с СКВ [46]; диагноз СКВ маловероятен у пациентов с отрицательными результатами. Тем не менее, тест также имеет низкую специфичность и может быть положительным у здоровых лиц (2-5%). Если результаты исследования показывают титр 1:80 или выше, следует проводить более конкретные и специфические тесты: измерения уровней антител к двухцепочной ДНК (anti-dsDNA), Smith-антигену (anti-Sm), рибонуклеопротеину (anti-RNP – антитела к белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U-1-PNH), кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину и волчаночный антикоагулянт. Повышенные уровни одного или нескольких из этих биомаркеров увеличивают вероятность СКВ, точно так же, как и низкие уровни компонентов C3 и C4. Другие тесты, которые должны быть выполнены при начальной оценке, включают общие анализы крови (ОАК) и мочи (ОАМ), комплексный биохимический анализ крови, прямой тест Кумбса. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного

Продовження на наступній стор.



## Початок на попередній стор.

белка полезны для количественной оценки активности болезни. На рисунке представлен алгоритм диагностики СКВ семейным врачом в условиях первичной медицинской помощи [4].

**Когда направлять пациента к ревматологу с диагнозом «возможная СКВ»?**

Если анамнез и физическое обследование не наводят на размышления о клинически явном заболевании, и лабораторное исследование показывает только изолированный, низкий титр положительного ANA, пациент может наблюдаться у семейного врача с обязательным получением информации остораживающих признаках и симптомах. В настоящее время больные, требующие последующего наблюдения специалиста, включают лиц с семейным анамнезом СКВ или этническую группу повышенного риска [31]. Сосуществование положительного ANA и одного или нескольких других возможных симптомов СКВ — наиболее частая причина направления пациента к ревматологу на консультацию для исключения СКВ [6]. В реальной практике СКВ следует подозревать у любого пациента с необъяснимыми проявлениями с участием двух или более систем (например, поражение кожи и суставной синдром, или изменения в ОАМ и суставной синдром, или сочетание суставного и анемического синдромов без установления явной причины) [48].

**Каковы диагностические шаги у пациентов с предполагаемой СКВ? Какие серологические маркеры необходимо исследовать на уровне первичной медицинской помощи?**

СКВ — это заболевание с большим количеством обнаруживаемых антител (более 100), однако наиболее часто в качестве скринингового теста используются антинуклеарные антитела (ANA) из-за их высокой чувствительности [57]. Соответственно, ANA при титре 1:80 (посредством непрямой иммуофлюоресценции) был введен в качестве критерия включения для новых разрабатываемых критериев классификации СКВ [37]. Тем не менее, 27% экспертов международной организации волчанки говорят о диагностике СКВ даже при отсутствии положительного ANA [52].

Было показано, что ANA часто предшествуют клиническому началу волчанки и могут быть полезными на этапах первичной помощи для раннего распознавания заболевания. Однако основным недостатком ANA является низкая диагностическая специфичность, поскольку положительный тест можно обнаружить при многих других аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные заболевания печени и миастения), а также у здоровых людей (до 5%), особенно в низких титрах [48]. На практике ANA следует назначать только в случаях, когда у взрослых или детей есть признаки и/или симптомы, указывающие на СКВ. Ограничивая тестирование ANA, врачи общей практики могут избежать ненужных направлений, уменьшить медицинские расходы и беспокойство для пациента и его семьи. Если ANA отрицательный, его можно повторить, когда появляются новые или ухудшающиеся признаки и симптомы, указывающие на диагноз СКВ [22]. Другие специфические аутоантитела для подтверждения диагноза СКВ, — anti-dsДНК, которые можно использовать как для диагностики, так

Табл. 1. Дифференциальная диагностика СКВ

| Заболевания                                | Отличительные признаки                                                                                                                       | Диагностический подход                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Болезнь Стилла у взрослых                  | Артралгия/артрит, лихорадка, лимфаденопатия, типичные высыпания на коже («лососевая» макулярная эритема), боль в горле в дебюте заболевания  | Повышенная СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофилезом, анемия, гиперферритинемия, повышение уровня трансаминаз                                                                                                                                                                                                                  |
| Синдром Бехчета                            | Афтозные язвы, артралгии, увеит                                                                                                              | Рецидивирующие язвы в полости рта плюс 2 из следующих признаков: поражения глаз, язвы гениталий, поражения кожи, симптом «патергии»                                                                                                                                                                                  |
| Ревматоидный артрит                        | Утренняя скованность, симметричное поражение суставов, их припухлость и болезненность                                                        | Положительные тесты на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; синовиальная жидкость отражает воспалительное аутоиммунное состояние                                                                                                                                               |
| Саркоидоз                                  | Кашель, одышка, усталость, лихорадка, ночная потливость, сыпь, увеит                                                                         | Рентгенография грудной клетки — двусторонняя лимфаденопатия, характерные признаки на биопсии лимфоузлов — выявление неказеозной гранулемы, повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента                                                                                                                      |
| Системный склероз (ССД)                    | Артралгии, тугоподвижность суставов, склеродактилия, индурация кожи, миалгия, феномен Рейно                                                  | Тесты на специфические для ССД антитела, типичные изменения капилляров при капилляроскопии                                                                                                                                                                                                                           |
| Болезнь Лайма                              | Артрит, кардит, мигрирующая эритема, неврит                                                                                                  | Серологическое тестирование на болезнь Лайма                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Синдром хронической усталости              | Постоянная и необъяснимая усталость, которая значительно ухудшает повседневную деятельность                                                  | Тесты для исключения других заболеваний: ОАК, СОЭ, СРБ, полный биохимический анализ крови, ТТГ, ОАМ                                                                                                                                                                                                                  |
| Эндокардит                                 | Синдром артериального/венозного эмболизма, артралгия, лихорадка, шум в сердце, миалгия                                                       | Положительные результаты эхокардиографии с вегетациями на клапане; положительная культура крови, позитивный тест на прокальцитонин                                                                                                                                                                                   |
| Фибромиалгия                               | Диффузная симметричная мышечно-скелетная боль, носящая хронический характер, депрессия                                                       | Локальная чувствительность в 12 из 18 пар точек тела при пальпации сзади: места прикрепления подзатылочных мышц, С5-С7, затылок, трапецевидная мышца, надостная мышца, соединение II ребра, дистальный отдел бокового надмыщелка плечевой кости, ягодичная мышца, большой вертел, медиальный мыщелок бедренной кости |
| ВИЧ-инфекция                               | Артралгия, лихорадка, лимфаденопатия, недомогание, миалгия, периферическая нейропатия, сыпь                                                  | Иммуноблотинг — анализ для выявления антител к ВИЧ                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Смешанное заболевание соединительной ткани | Сочетание признаков нескольких соединительнотканых заболеваний: артралгия, миалгия, отежные пальцы, феномен Рейно, склеродактилия, лихорадка | Повышенное СОЭ, гипергаммаглобулинемия, положительный тест на анти-U1RNP антитела                                                                                                                                                                                                                                    |
| Псориаз                                    | Псориаз, как правило, предшествует заболеванию суставов, поражение ногтей, артрит                                                            | Артрит и более трех из следующих признаков: псориаз, изменения ногтей, отрицательный ревматоидный фактор, дактилит, рентгенологические признаки околосуставной костной пролиферации                                                                                                                                  |
| Реактивный артрит                          | Острый негнойный артрит любой локализации                                                                                                    | Клиническая диагностика для выявления триггеров; положительные серологические маркеры инфекции                                                                                                                                                                                                                       |

Примечания: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, ССД — системная склеродермия.

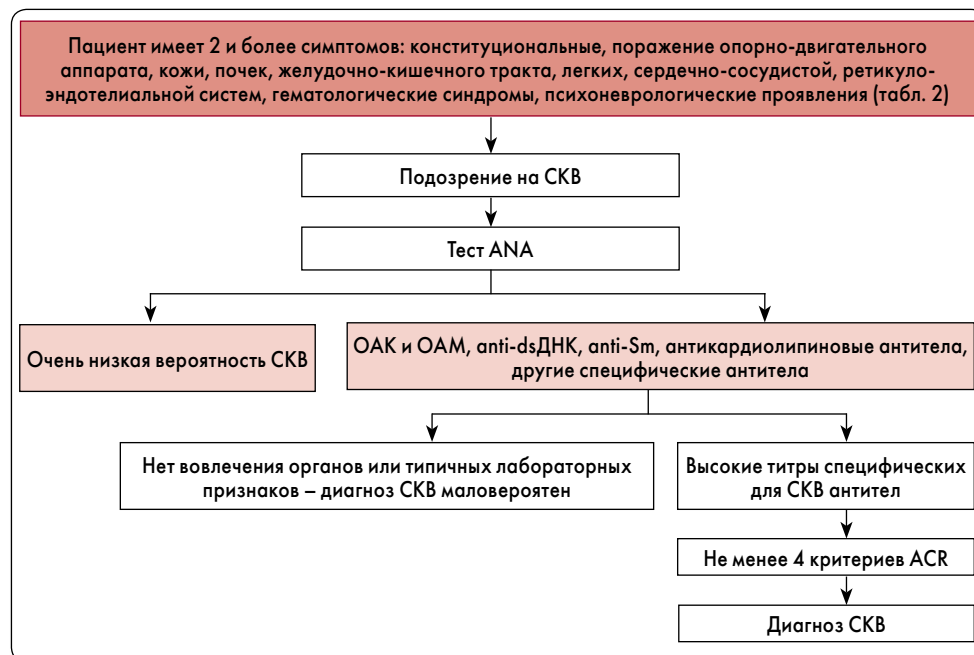


Рис. Диагностика СКВ на этапе оказания первичной медицинской помощи

и для оценки активности заболевания, а anti-Sm антитела являются высокоспецифичными для СКВ.

**Какие критерии использовать для диагностики СКВ?**

Диагностика СКВ все еще основывается на клинической проницательности опытных ревматологов, поскольку до сих пор никакие диагностические критерии не валидизированы. Классификационные критерии ACR (1997) и Международного содружества клиник системной красной волчанки (SLICC, 2012) отражают вышеописанную картину многогранной болезни, и, хотя они были созданы для эпидемиологических исследований, часто используются в клинической практике для поддержки первоначальных диагностических представлений [46, 57]. Для первичной медицинской помощи важно то, что критерии SLICC (2012) показывают общую более высокую чувствительность по сравнению с таковыми ACR (1997), особенно в начале заболевания (то есть первые пять лет: 89,3 и 76,0% соответственно) [30]. Примечательно, что примерно в 22% случаев клинический диагноз СКВ предшествовал определению диагноза на основе ACR как минимум на год. Эти данные свидетельствуют о том, что на уровне популяции не все индивидуумы, у которых эксперт-ревматолог диагностировал СКВ, соответствуют критериям классификации [18].

С этой целью руководящий комитет, назначенный совместно Европейской антиревматической лигой (EULAR) и ACR, работает над новой классификацией СКВ, разрабатывая систему взвешенных оценок, которая, возможно, будет полезна для ранних стадий заболевания. Тем не менее, практическое сообщение для семейного врача состоит в том, что классификационные критерии служат напоминанием и руководством для рассмотрения диагноза СКВ и направления специфических случаев к узким специалистам для дальнейшей оценки.

Диагностика СКВ начинается с высокого индекса подозрений. ACR предлагает 11 диагностических критериев для волчанки, и если пациент имеет по крайней мере четыре, заболевание может быть диагностировано со специфичностью 95% и чувствительностью 85% [4].

В системе SLICC пациент должен соответствовать как минимум четырем критериям, включая по меньшей мере один клинический и один иммунологический, или у больного после биопсии подтверждено наличие волчаночного нефрита и повышенный уровень ANA или anti-dsДНК. Критерии SLICC, не подтвержденные ACR, имеют более высокую чувствительность (97%), но более низкую специфичность (84%) по сравнению с таковыми ACR [46]. Поскольку критерии SLICC не были протестированы с целью диагностики, то именно предложенные ACR продолжают оставаться ведущим диагностическим стандартом. В таблице 2 приведено сравнение критериев ACR и SLICC [4, 46].

**Какие заболевания могут имитировать или мимикрировать под СКВ?**

Дифференциальный диагноз важен в диагностике волчанки, поскольку многие другие аутоиммунные заболевания имеют клиническое сходство (включая положительные анализы ANA). Среди них аутоиммунный гепатит, дерматомиозит, воспалительные миопатии, ювенильный идиопатический артрит, первичный билиарный цирроз, ревматоидный артрит,



синдром Шегрена и системный склероз [9]. Мимикрировать под СКВ могут инфекции (особенно парвовирус), новообразования. Вследствие приема некоторых лекарственных средств (гидралазин, прокаинамид, ингибиторы изониазида, миноциклина, дилтиазема и фактора некроза опухоли [ФНО]) пациенты могут иметь клинические и лабораторные особенности, напоминающие СКВ, — лекарственную волчанку [9]. Также существует ряд перекрестных синдромов, которые сочетают характеристики СКВ с признаками других заболеваний, включая ревматоидный артрит, полимиозит/дерматомиозит, системный склероз и синдром Шегрена [29]. Кроме того, термин «смешанное заболевание соединительной ткани» используется для определения комбинации клинических проявлений СКВ, системного склероза и полимиозита/дерматомиозита в присутствии антител против U1-RNP. Основными симптомами этой болезни являются полиартрит, отек рук, феномен Рейно, склеродактилия, миозит и гипомобильность пищевода, а прицельные исследования продемонстрировали низкую частоту развития другого определенного заболевания соединительной ткани [17].

**Каковы основные клинические проявления СКВ и их менеджмент?**

Для СКВ характерны множественные клинические манифестации с вовлечением в патологический процесс нескольких систем и органов, что значительно осложняет раннюю верификацию заболевания. Усталость и артралгия присутствуют почти у всех пациентов с СКВ, тогда как поражение почек проявляется приблизительно в 50% случаев [44]. Предикторами прогрессирования болезни являются пожилой возраст при начальной диагностике и негроидная раса.

Менеджмент пациента с СКВ зависит от поражения той или иной системы органов. Все лица с СКВ должны посещать школы здоровья больных СКВ, получать информацию о течении и прогрессировании заболевания, психологическое консультирование и поддержку. Лечение следует дифференцировать в зависимости от преимущественного поражения органов.

Основой и краеугольным камнем лечения СКВ является гидроксихлорохин, который, как доказано, уменьшает количество обострений заболевания и выраженность других клинических симптомов [51]. Низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) также могут быть использованы для лечения большинства проявлений.

**Костно-мышечная система**

Поражение костно-мышечной системы присутствует у 95% пациентов с СКВ и проявляется артралгиями, миалгиями или неэрозивным воспалительным артритом [65]. Артрит обычно носит симметричный характер, является полиартикулярным, с преимущественным поражением мелких суставов кистей. Противомаларийные препараты и низкие дозы ГК — лекарственные средства первой линии, используемые для терапии артрита [40]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) можно применять в качестве дополнения для контроля боли в суставах.

**Поражение кожи**

Поражение кожи при СКВ характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, что усложняет создание единой классификации, объединяющей все возможные дерматологические симптомы заболевания. Поражение

| Табл. 2. Диагностические критерии СКВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Система/синдромы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Критерии ACR <sup>1</sup> [4]                                                                                                                                                        | Критерии SLICC <sup>2</sup> [46]                                                                                                                                                                                           |
| Сердечно-сосудистая/дыхательная системы                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1. Плеврит (плевритическая боль, шум трения плевры или плевральный выпот) либо перикардит (ЭКГ-признаки; шум трения перикарда или перикардиальный выпот на ЭхоКГ)                    | 1. Серозит (плеврит в течение более одного дня, плевральный выпот или шум трения плевры; перикардиальная боль более одного дня, перикардиальный выпот, шум трения перикарда или перикардит на ЭхоКГ)                       |
| Гематологические синдромы                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2. Гемолитическая анемия или лейкопения (<4000 клеток на мм <sup>3</sup> ), лимфопения (<1500 клеток на мм <sup>3</sup> ) или тромбоцитопения (<100 тыс. клеток за мм <sup>3</sup> ) | 2. Гемолитическая анемия<br>3. Лейкопения (<4000 клеток на мм <sup>3</sup> ) более 1 раза или лимфопения (<1000 клеток на мм <sup>3</sup> ) более 1 раза<br>4. Тромбоцитопения (<100 тыс. клеток на мм <sup>3</sup> )      |
| Иммунологический синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3. Положительный результат ANA<br>4. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела                                                                                   | 5. Положительный результат ANA<br>6. Повышенные anti-dsДНК, anti-Sm или антифосфолипидные антитела, низкий уровень комплемента (C3, C4, CH 50) или положительный прямой тест Кумбса (при отсутствии гемолитической анемии) |
| Кожа / слизистые оболочки                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5. Дискоидная волчанка<br>6. Язвы в полости рта или носа<br>7. Фотосенсибилизация<br>8. Эритема на лице                                                                              | 7. Острая или подострая кожная волчанка<br>8. Хроническая кожная волчанка<br>9. Алопеция<br>10. Язвы в полости рта или носа                                                                                                |
| Скелетно-мышечная система                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 9. Неэрозивный артрит с вовлечением двух или более суставов                                                                                                                          | 11. Синовит с вовлечением двух или более суставов либо болезненность в двух или более суставах и утренняя скованность по крайней мере 30 минут                                                                             |
| Нервная система                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10. Судороги или психоз                                                                                                                                                              | 12. Судороги, психоз, мононеврит, миелит, периферическая нейропатия или нейропатия черепных нервов                                                                                                                         |
| Почки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11. Стойкая почечная протеинурия >0,5 г/сут или >3+, или клеточные цилиндры                                                                                                          | 13. Суточная протеинурия >500 мг или эритроцитарные цилиндры                                                                                                                                                               |
| Примечания: <sup>1</sup> Для диагностики необходимо наличие как минимум четырех из 11 критериев ACR; <sup>2</sup> для диагностики необходимо наличие по крайней мере четырех из 13 критериев SLICC, включая как минимум один клинический и один иммунологический, или пациент должен иметь подтвержденный биопсией волчаночный нефрит. |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                            |

кожи встречается у 70-80% пациентов с СКВ; скуловые высыпания обнаруживаются примерно в 30% случаев. Острая и подострая кожная красная волчанка может иметь локализацию в любой части тела, но чаще всего возникает на участках, подверженных воздействию солнца. Кожные проявления включают эритему лица в виде «бабочки», дискоидные элементы, подострую красную волчанку, которая проявляется развитием папуло-сквамозных или кольцевидных эритематозных высыпаний, алопецию, люпус-панникулит, диффузную пальмарную эритему, сетчатое ливедо, геморрагии и др. Фотосенсибилизация отмечается в 45-70% случаев и у половины больных приводит к обострению болезни. Пациенты с СКВ должны использовать солнцезащитные кремы с фактором защиты от солнца (SPF) не ниже 15 [40]. Поражение слизистой оболочки, выпадение волос и феномен Рейно также являются частыми клиническими проявлениями. Противомаларийные средства и ГК в низких дозах — препараты выбора.

**Поражение почек**

Висцеральный орган, наиболее часто вовлеченный в патологический процесс при СКВ, — это почки. Хотя почти все пациенты с СКВ имеют депозиты иммуноглобулинов в клубочках, всего в половине случаев развивается клиническое заболевание почек (волчаночный нефрит, люпус-нефрит) [15]. Скрининговые исследования для выявления нефрита — анализ мочи и определение уровня креатинина в сыворотке крови — следует делать с интервалом 3-6 месяцев. Когда пациент с СКВ имеет клинические или лабораторные отклонения, предполагающие нефрит, 24-часовая протеинурия или соотношение белок/креатинин мочи дают возможность оценить необходимость в проведении нефробиопсии. Биопсию почек следует выполнять у всех пациентов с повышенным содержанием креатинина в сыворотке без альтернативной на то причины или при протеинурии >1 г/сут с/без мочевого осадка, либо если протеинурия составляет >0,5 г/сут с мочевым осадком (клеточные скопления, гематурия >5 эритроцитов в поле зрения) [24].

Сочетанное применение ГК и иммунодепрессантов более эффективно, чем изолированное лечение ГК [24]. Стандартная терапия включает микофенолата мофетил или циклофосфамид в сочетании с ГК.

**Поражение нервной системы**

Вовлечение нервной системы встречается примерно у 12-23% лиц с СКВ [35]. Нейропсихиатрические проявления СКВ включают головные боли, судороги, цереброваскулярные проявления, психозы, нейропатии и двигательные расстройства. Магнитно-резонансную томографию головного мозга следует назначать всем пациентам с головной болью или судорогами для исключения нейропсихиатрической волчанки (люпус-энцефалита) [43]. Преимущественная терапевтическая стратегия предполагает назначение ГК и циклофосфамида.

**Поражение глаз**

Офтальмологические проявления также распространены при СКВ. Сухой кератоконъюнктивит встречается у 25% пациентов [56]; передний увеит, кератит и эписклерит — реже. Больным СКВ, у которых возникают жалобы на боль в глазах и нарушения зрения, необходима срочная консультация офтальмолога [56].

**Кроветворная система**

Гематологические проявления, связанные с СКВ, включают лейкопению, лимфопению, гемолитическую анемию и тромбоцитопению. Пациенты с тяжелой лейкопенией имеют повышенный риск инфицирования, а таковые с анемией могут нуждаться в терапии эритропоэтинами и заместительных гемотрансфузиях.

**Сердечно-сосудистая система**

Наиболее частые проявления СКВ со стороны сердечно-сосудистой системы — экссудативный перикардит (у 50% пациентов) в рамках полисерозита. Кроме того, довольно часто можно наблюдать поражение митрального, аортального или трикуспидального клапанов с формированием их недостаточности и асептический эндокардит (Либмана — Сакса) [48]. Также отмечен повышенный риск развития на фоне СКВ такого коморбидного состояния, как атеросклероз. В популяции женщин с СКВ наблюдается более ранняя манифестация сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в когорте фрамингемского исследования сердца риск развития инфаркта миокарда у женщин в возрасте 35-44 года, у которых была СКВ, значительно превышал таковой в группе того же возраста без СКВ [66]. Повышенный риск раннего и прогрессирующего атеросклероза у таких пациентов предполагает, что есть множество СКВ-ассоциированных факторов,

таких как почечная недостаточность, цитокины, медиаторы воспаления, антифосфолипидные антитела, окисленный липопротеин низкой плотности и неблагоприятные эффекты лечения, которые вызывают ранние ССЗ и осложнения [55]. Кроме того, СКВ в свою очередь является независимым фактором риска развития атеросклероза согласно данным Американской ассоциации кардиологов (АНА) [4].

**Дыхательная система**

Клинически поражение легких при СКВ может варьироваться от незначительной плевритической боли при серозите до угрожающих жизни осложнений, таких как альвеолярное кровотечение [34]. Плеврит встречается у 17-60% пациентов с СКВ [34]. Лечение основывается на типе и степени тяжести поражения легких и может включать ГК, иммунодепрессанты и плазмаферез [10].

**Репродуктивная система**

Беременные женщины с СКВ имеют повышенный риск самопроизвольных абортов, мертворождений и задержку внутриутробного развития плода. Беременность может также увеличивать активность заболевания и вызывать обострения. Хотя для женщин с СКВ доступно большинство методов контрацепции, пациентам с антифосфолипидным синдромом использование эстрогенсодержащих контрацептивов противопоказано из-за повышенного риска тромбозов [14]. Женщины с рецидивирующими прерываниями беременности должны пройти обследование на наличие антифосфолипидного синдрома.

**Каковы наиболее тяжелые формы СКВ?**

Волчаночный нефрит представляет собой одно из самых серьезных осложнений СКВ, с учетом повышенной заболеваемости, развития терминальной почечной недостаточности и высокого уровня смертности [2]. Именно поэтому раннее подозрение и выявление заболевания на уровне первичной медицинской помощи имеет первостепенное значение. Нейропсихиатрическая волчанка также является тяжелым и жизнеугрожающим фенотипом СКВ [18]. Она охватывает широкий спектр неврологических и психиатрических проявлений различной степени тяжести, таких как судороги, когнитивная дисфункция, психоз и депрессия [62].

Продовження на стор. 52



# ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

## Лікування АГ та набряків спричинених СН¹



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС³
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.

2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом. 3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-PEЦ-0219



# Актуальні питання діуретичної терапії при хронічній серцевій недостатності

**Зниження загальної та серцево-судинної смертності як кінцева точка багатьох клінічних досліджень безпосередньо передбачає й наявність хронічної серцевої недостатності (ХСН), що є ускладненням практично всіх захворювань серця. Важливе та стабільне місце в лікуванні хворих на ХСН займають діуретики. Питання підтримувальної діуретичної терапії ХСН під час науково-практичної школи «Сучасне фармакологічне лікування серцевої недостатності», що пройшла 6 березня у Львові, висвітлив президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков.**

Лектор нагадав, що основоположником діуретичної терапії є британський лікар Вільям Вітерінг, який спостерігав за знахаркою у Шотландії, що лікувала хворих настоем листків наперстянки пурпурової (дигіталісу). Він виявив, що при збільшенні дози наперстянка має певний діуретичний ефект, почав використовувати її у своїй практиці та згодом видав монографію «Трактат про наперстянку та деякі можливості її застосування в медицині» (1785), що й стало відправною точкою широкого застосування рослини у клінічній практиці.

На даний час при СН призначають наступні групи діуретиків:

- петльові діуретики — є основними при СН (для тих пацієнтів, що потребують такого лікування);
- тіазидні діуретики — використовують у комбінації з петльовими в разі рефрактерності до останніх;
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів — застосовують в активній фазі діуретичної терапії як калійзберігаючі засоби (після стабілізації пацієнта бажано провести заміну спіронолактону на еплеренон, який є доцільнішим при тривалому прийомі);
- антагоністи вазопресину — використовують при гострій СН (в Україні не застосовують).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із СН (ESC, 2016), діуретики доцільно призначати хворим із фізикальними ознаками та/або скаргами, що пов'язані з застоєм, для покращання суб'єктивної симптоматики та здатності до фізичних навантажень (ІВ). Крім того, призначення цих препаратів зазначеним пацієнтам може бути розглянуте з метою зниження ризику госпіталізації, спричиненої СН (ІаВ). Також у рекомендаціях зазначено, що застосування діуретиків показано незалежно від варіанта СН зі зниженою чи збереженою фракцією викиду лівого шлуночка декомпенсованим хворим, тобто таким, в яких виявлено затримку рідини у вигляді ознак легеневого застою та/або периферійного набрякового синдрому. В амбулаторних пацієнтів із ХСН регулярний прийом діуретика (або комбінації двох діуретиків різних груп) є виправданим у випадках, коли стандартна терапія нейрогуморальними антагоністами у поєднанні з належним контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС) не супроводжується стабільним підтриманням еуволемічного стану (Ponikowski P. et al., 2016).

Стосовно сенсу прийняття діуретиків в рамках дискусії щодо їхньої ролі у подовженні життя пацієнтів, Леонід Георгійович підкреслив, що відсутність препаратів у схемі лікування тяжких хворих упродовж навіть кількох діб може призвести до смерті від набряку легень. Зокрема, при «лівосерцевій» СН діуретик запобігає набряку легень, тоді як при «правосерцевій» відтермінує термінальну дисфункцію паренхіматозних органів (печінки та нирок). Таким чином, ці лікарські засоби подовжують життя пацієнтів, але не впливають на механізми прогресування ХСН.

Своєю чергою зниження ризику та безпека призначення діуретиків ґрунтується на грамотності використання (правильний вибір дози та комбінування діуретика з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [РААС] й β-блокаторами) та властивостях конкретного медикаменту.

Сьогодні в Україні зареєстровано два препарати петльових діуретиків: фуросемід та торасемід. Незважаючи на співзвучну назву та однакову точку прикладання, їхні молекули та інші плейотропні ефекти суттєво різняться.

Варто зазначити, що важливими потенційними перевагами **фуросеміду** є:

- швидкий ефект, що може бути певним пріоритетом при гострій СН;
- стимуляція вироблення вазодилаторних простагландинів.

Серед потенційних недоліків слід відмітити: артеріальну гіпотензію (у відповідь на швидке зниження об'єму циркулюючої крові); постдіуретичну затримку Na<sup>+</sup> — так званий

феномен «рикошету»; активацію РААС та симпатoadrenalової системи (САС), що особливо актуально для тяжкої СН; вельми варіабельну абсорбцію та біодоступність; залежність абсорбції від прийому їжі; суттєве підвищення ризику гіперурикемії та гіпокаліємії; стимуляцію синтезу тромбосану A<sub>2</sub>.

Серед потенційних переваг **торасеміду** є:

- мінімальний ризик гіпотензії;
- відсутність Na<sup>+</sup>-ретенційного «рикошетного» ефекту;
- відсутність активації РААС та САС;
- висока стабільна біодоступність;
- відсутність залежності абсорбції від прийому їжі;
- суттєво нижчий (порівняно з фуросемідом) ризик гіпокаліємії;
- відсутність впливу на синтез тромбосану A<sub>2</sub>.

Фармакокінетичні показники фуросеміду та торасеміду також відрізняються. Зокрема, біодоступність фуросеміду становить 10-90%, тоді як торасеміду — 80-95%, а час напіввиведення — 1,5-3 та 3-5 годин відповідно. Щодо шляху елімінації, то у фуросеміду це нирки, торасемід же має подвійний шлях: печінка (70-80%) та нирки (20-30%). Співвідношення дозувань *per os*: торасемід є у чотири рази сильнішим, ніж фуросемід (еквівалентними діуретичними дозами є 40 мг фуросеміду та 10 мг торасеміду, 60-80 і 20 мг, 500 та 200 мг відповідно) (Achhammer I., Metz P., 1991).

Окрім того, доповідач зацентрував увагу на тому, що торасемід подібно до антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів блокує фіброзоутворення в міокарді за рахунок зниження синтезу альдостерону, часткової блокади його рецепторів та пригнічення активності ферменту, який каталізує утворення колагенових волокон I типу (а як відомо, чим більша маса фіброзу в міокарді, тим вищий ризик аритмій та смерті) (Asuna C., 2011). Натомість фуросеміду такий ефект не притаманний (Lopez B. et al., 2004).

Найбільш відомим і масштабним випробуванням, присвяченим застосуванню торасеміду при ХСН, є TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure). У дане обсерваційне дослідження було включено 1377 пацієнтів із ХСН II-III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA). Одна група приймала торасемід у дозі 10 мг/добу *per os*, інша — фуросемід по 40 мг/добу *per os*, тобто у співставних діуретичних дозах. Середня тривалість спостереження склала 9,5 місяців. Разом з ефективністю та переносимістю кожні три місяці оцінювали динаміку клінічного перебігу ХСН, смертність та зміну концентрації калію в сироватці крові. Було продемонстровано, що застосування торасеміду супроводжувалося достовірно меншою порівняно з фуросемідом летальністю (2,2 і 4,5% відповідно; *p* < 0,05). Число пацієнтів, у яких вдалося домогтися значного поліпшення переносимості фізичних навантажень, що підтверджується відповідною динамікою ФК за NYHA, у групі торасеміду більш ніж на 20% перевищувало таке серед хворих, які приймали фуросемід або інші діуретики (45,8 і 37,2%; *p* = 0,00017).

Загалом у дослідженні TORIC на тлі застосування торасеміду (порівняно з фуросемідом) спостерігалось зниження загальної смертності на 53,9%, кардіальної — на 64,5%, раптової смерті — на 69,9%. При цьому було доведено вищий профіль безпеки торасеміду, зокрема нижчий ризик гіпокаліємії та інших небажаних явищ (Cosin J., Diez J., 2002).

Лектор зазначив, що особливої уваги потребує як призначення діуретичної терапії, так і її контроль. Зокрема, після активної фази діуретичного лікування необхідно оцінити функцію нирок та електроліти, а також визначити пероральну підтримувальну дозу відповідно до клінічного стану хворого, рівня артеріального тиску (АТ) та функції нирок. Саме тому візит через 7-14 днів є дуже важливим для того, щоб скорегувати дозу препарату.



Л.Г. Воронков

Пацієнтові потрібно пояснити очікувану користь від діуретичної терапії та її вплив на симптоматику, а також інформувати про можливі побічні ефекти, заборонити застосування нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком гострих ситуацій), навчити корегувати дозу, виходячи з симптомів затримки рідини й динаміки маси тіла шляхом регулярного зважування, та допускати її зниження при втраті рідини у разі діареї, блювання, підвищеної пітливості.

Також необхідними є контроль біохімічних тестів (електроліти, креатинін) та, за можливості, корегування дози діуретика через 1-2 тижні після виписки і при наступному спостереженні.

**За підтримувальної терапії СН перевагу слід віддавати торасеміду, практичний алгоритм вибору дози якого можна представити наступним чином:**

- у більшості випадків призначають його початкову дозу 10 мг щоденно;
- при стійкому підтриманні еуволемічного стану в амбулаторних умовах доцільне продовження прийому препарату по 10 мг;
- за умов появи клінічних ознак затримки рідини та збільшення маси тіла доцільно підвищити дозу до 20 мг щоденно;
- пацієнтам із III-IV ФК за NYHA, які отримували у стаціонарі високі внутрішньовенні дози діуретика, зазвичай призначають стартову дозу торасеміду 20 мг;
- при стійкому підтриманні еуволемічного стану ймовірне продовження прийому 20 мг або можна розглянути перехід на дозу 10 мг;
- якщо ознаки гіперволемії спостерігаються при щоденному прийомі 20 мг торасеміду, рекомендується комбінувати його із тіазидним або тіазидоподібним діуретиком.

У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) торасемід у таблетованих формах використовують за наявності залишкового (>200 мл/добу) діурезу, зокрема на тлі гемодіалізу.

**При тяжкому набряковому синдромі, ще й поєднаному із підвищенням АТ, щоденна початкова доза торасеміду становить 50 мг, яку за необхідності може бути збільшено до 100 мг (максимальна добова доза — 200 мг).**

Лектор підкреслив, що в Україні, за даними національного зрізу, в амбулаторній когорті пацієнтів із ХСН (n=2820) близько 53% приймали торасемід (Воронков Л.Г. та співавт., 2012).

**Торасемід Сандоз®** — єдиний у нашій країні петльовий діуретик з унікальним вибором дозувань 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг та 200 мг. Це дозволяє підібрати оптимальну підтримувальну терапію: торасемід у дозі 10 та 20 мг доцільно використовувати при набряках, спричинених СН, тоді як 50, 100, 200 мг — при набряках, що супроводжують тяжку ниркову недостатність. Це зручно як для лікарів, так і для пацієнтів, які мають можливість отримувати лікування в амбулаторних умовах та приймати препарат удома.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

1-21-КРД-РЕЦ-0419



# Шлуночкові тахікардії: 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 «Шлуночкові тахікардії».

Шлуночкові порушення ритму визначають як поодинокі або повторювані імпульси, джерело яких розташоване дистальніше від біфуркації пучка Гіса (ПГ). У багатьох клінічних ситуаціях шлуночкові тахікардії (ШТ) створюють безпосередню загрозу життю пацієнтів і можуть призвести до раптової серцевої смерті. З іншого боку, в клінічній практиці дуже важливо діагностувати типи ШТ, які з появою сучасних інтервенційних технологій можуть розглядатися як потенційно курабельні.

## Класифікація та механізми

ШТ визначають як три або більше послідовних шлуночкових комплекси з частотою 100 і більше за хвилину (Кушаковський М.С., 2004). Частота серцевих скорочень (ЧСС) під час тахікардії зазвичай має діапазон від 100 до 200, але може досягати 250 за хвилину. Терміном «шлуночкові тахікардії» позначають різноманітний спектр порушень серцевого ритму: від нестійкої безсимптомної до стійкої ШТ, яка може спричинити раптову серцеву смерть (Коваленко В.Н., 2008). Насамперед ШТ поділяють за тривалістю та морфологією (табл. 1). Розрізняють пробіжки (3-5 комплексів), пароксизми нестійкої (від 6 комплексів, але менше за 30 с) і стійкої ШТ (які тривають 30 с і більше). Нестійка ШТ нерідко виявляється при добовому моніторингу електрокардіографії (ЕКГ) в осіб без даних про структурну хворобу серця. Стійка ШТ, незалежно від клінічних

симптомів і стану міокарда, розглядається як зловияснене порушення ритму, тоді як прогностичне значення нестійкої ШТ залежить від основної хвороби серця і функціонального стану серцевого м'яза (Priore S.G. та співавт., 2015).

Морфологічна характеристика ШТ також визначає суттєві відмінності механізмів виникнення, прогнозу виживання і тактики ведення хворих. Стійка мономорфна ШТ, яка найчастіше виникає після перенесеного раніше інфаркту міокарда (ІМ), є найпоширенішим безпосереднім механізмом раптової серцевої смерті. Переважно вона формується на ґрунті стійкого аритмогенного субстрату, наприклад великого післяінфарктного рубця (рис. 1), і значно рідше — у пацієнтів без структурної хвороби серця (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009). Отже, при проведенні електрофізіологічного дослідження вона відтворюється значно краще, ніж поліморфна ШТ. Субстратом для виникнення останньої можуть бути також перенесений ІМ із невеликими розмірами рубця або кардіоміопатія, коли ступінь сповільнення провідності та розміри потенційного кільця рієнтри недостатні для формування мономорфної ШТ.

Крім того, поліморфна ШТ може виникати у структурно інтактному міокарді через механізм «динамічного» аритмогенного субстрату. Її виникненню нерідко сприяють минулі фактори, такі як метаболічні розлади або аритмогенна дія ліків (рис. 2). Поліморфна ШТ може з'являтися також у пацієнтів з «електричними»

хворобами серця («каналопатіями»), зокрема синдромом подовженого інтервалу QT, синдромом Бругада, катехоламінергічною ШТ тощо (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009). Запуск поліморфної ШТ відбувається через механізм ранніх післядеполяризацій або індукованої катехоламінами тригерної активності.

Найпоширенішим електрофізіологічним механізмом пароксизмальної стійкої мономорфної ШТ на тлі структурної хвороби серця є повторний вхід збудження (рієнтри). Зокрема, кільце рієнтри нерідко формується навколо післяінфарктного рубця. Звичайна ЕКГ у 12 відведеннях не дозволяє переконливо відрізнити ШТ, які виникають за реципрокним і автоматичним механізмами. При інвазивному електрофізіологічному дослідженні на користь механізму повторного входу збудження (реципрокної ШТ) свідчать можливість запуску та припинення тахікардії передчасними стимулами, нанесеними з відповідного локусу (наприклад, верхівки або вихідного тракту правого або лівого шлуночка).

Тригерні тахікардії, зумовлені механізмом пізніх післядеполяризацій, є чутливими до катехоламінів і можуть виникати після перенесеного ІМ або у тканині здорового міокарда (волокнах Пуркін'є, вихідному тракту правого або лівого шлуночка, аорті, мітральному кільці) під час фізичного навантаження чи стимуляції серця (Fisch Ch., Knoebel S.B., 2000). Тригерна ШТ легше індукується шляхом частоті кардіостимуляції, ніж передчасними стимулами. Водночас тригерна ШТ відтворюється гірше, ніж реципрокна ШТ. Для неї характерне прискорення при стимуляції з частотою більшою, ніж частота тахікардії (*overdrive acceleration*). Така тахікардія може припинятися вагусними пробами, шляхом введення аденозину, блокаторів натрієвих каналів, β-адреноблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів. Шлуночкова тахікардія, спричинена застосуванням серцевих глікозидів, також виникає за механізмом пізніх післядеполяризацій. Загалом вказаний механізм може бути причиною мономорфних або поліморфних ШТ. Тригерні ритми, які формуються за механізмом ранніх післядеполяризацій, призводять до поліморфних ШТ, асоційованих із вродженим або набутим синдромом подовженого інтервалу QT. Автоматичні ШТ не запускаються і не припиняються шляхом програмованої стимуляції шлуночків. Формуванню патологічного автоматизму сприяє ураження міокарда, при якому деполяризація виникає під час фази 4 потенціалу дії, переважно — гострий ІМ. Частотне пригнічення цієї тахікардії (*overdrive suppression*) досягається не у всіх випадках. Ще одним критерієм визначення найбільш імовірного механізму ШТ може бути її перебіг: постійно-зворотна ШТ частіше є автоматичною, ніж реципрокною (рис. 3).



О.І. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

## Електрокардіографічні ознаки та диференціальна діагностика

Насамперед, важливим елементом диференціальної діагностики тахікардій з широкими комплексами QRS (тривалістю понад 0,12 с) є оцінка клінічних критеріїв. На відміну від більшості суправентрикулярних тахікардій, ШТ частіше виникають у пацієнтів старших вікових груп, в яких є структурне ураження серця (післяінфарктний кардіосклероз або кардіоміопатія), нерідко — у поєднанні з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності. На тлі пароксизму ШТ значно частіше, ніж у пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями, виникають порушення гемодинаміки, які призводять до гіпотензії, запаморочення, гострої лівошлуночкової недостатності тощо (Abidin Z., Conner R., 2008).

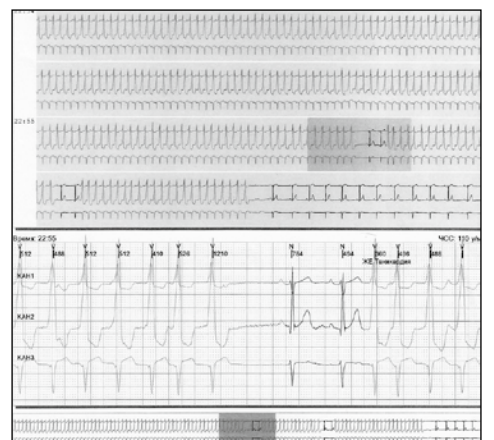


Рис. 3. Постійно-зворотна ШТ, яка переривається поодинокими синусовими комплексами: фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ

Під час пароксизмів мономорфної ШТ комплекси QRS змінені, але однорідні, тривалістю понад 120 мс, а у 60-70% хворих — більш ніж 140 мс, частіше з відхиленням електричної осі серця (ЕВС) уліво, рідше — вправо (рис. 4).

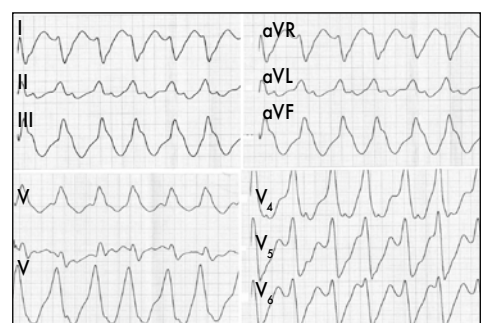


Рис. 4. Лівошлуночкова тахікардія із ЧСС 185 за хвилину

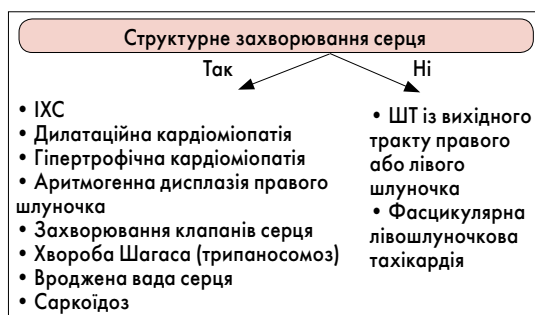


Рис. 1. Етіологія мономорфної ШТ

Примітка: Адаптовано за Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009.

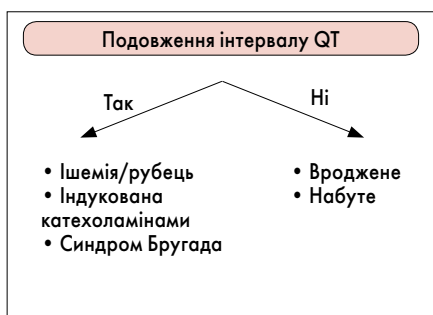


Рис. 2. Етіологія поліморфної ШТ

Примітка: Адаптовано за Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009.

Табл. 1. Сучасні критерії систематизації шлуночкових тахікардій

| Критерії систематизації | Клінічна термінологія                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тривалість              | Пробіжка<br>Нестійка<br>Стійка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Морфологія              | Мономорфна <ul style="list-style-type: none"> <li>з вільної стінки лівого шлуночка</li> <li>з вільної стінки правого шлуночка</li> <li>з вихідного тракту правого шлуночка</li> <li>з вихідного тракту лівого шлуночка</li> <li>фасцикулярна лівошлуночкова</li> </ul> Поліморфна <ul style="list-style-type: none"> <li>«пірует-тахікардія»</li> <li>двоспрямована</li> <li>альтернуюча</li> <li>хаотична</li> </ul> |
| Механізми               | Реципрокна (рієнтри)<br>Тригерна<br>Автоматична                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Перебіг                 | Пароксизмальна<br>Постійно-зворотна<br>Постійна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Примітки: Myerburg R.J. та співавт., 2001; Чазов Є.І., Голіцин С.П., 2008.



Розширення комплексів QRS понад 200 мс для ШТ не є характерним. Важливий критерій діагностики ШТ – атріовентрикулярна (AB) дисоціація з наявністю «зливних» і «захоплених» комплексів або без них. При цьому зазвичай передсердя збуджуються рідше, ніж шлуночки, що пов'язано з ретроградною блокадою імпульсів ШТ. При збереженому антероградному проведенні в період відсутності рефрактерності провідної системи серця можна зареєструвати захоплення шлуночків синусовим імпульсом (передчасний щодо основного ритму вузький комплекс QRS із синусовим зубцем Р перед ним). При частоті ШТ понад 150 за хвилину захоплені комплекси трапляються рідко. «Зливні» комплекси зумовлені одночасним збудженням міокарда шлуночків антероградно проведенням синусовим імпульсом та імпульсом ШТ, і комплекс QRS має проміжну форму між синусовим і тахікардійним, причому перед ним видно зубець Р (Кушаковський М.С., 2004). У пацієнтів із ШТ можливі також різні варіанти ретроградного проведення імпульсів (1:1, 2:1, 3:2 тощо) та виразності вентрикулоатріальних блоkad II ступеня.

Дуже специфічною ознакою ШТ є позитивна конкордантність шлуночкових комплексів у грудних відведеннях (ШТ із базальних відділів шлуночків). Негативна конкордантність, яка спостерігається при ШТ із ділянки верхівки, менш специфічна для ШТ. На користь ШТ свідчить також виявлення при тривалій реєстрації або холтерівському моніторингу ЕКГ шлуночкових екстрасистол із тією ж конфігурацією шлуночкового комплексу, що й під час епізоду тахікардії. Водночас під час ШТ переважно змінюються вісь та морфологія шлуночкового комплексу порівняно з такими на тлі синусового ритму з порушенням внутрішньошлуночкової провідності. Специфічним є відхилення ЕВС під час тахікардії у «північно-західному» напрямку (від  $-90^\circ$  до  $-180^\circ$ ), яке не спостерігається при жодному виді абератції внутрішньошлуночкової провідності (Abedin Z., Conner R., 2008). У пацієнтів із суправентрикулярною формою комплексу QRS під час синусового ритму тахікардія з широкими комплексами з відхиленням ЕВС управо (від  $90^\circ$  до  $180^\circ$ ) майже завжди є шлуночковою.

Загалом для мономорфних шлуночкових тахікардій характерні такі зміни ЕКГ (Кушаковський М.С., 2004; Abedin Z., Conner R., 2008):

- раптовий початок з однаковими інтервалами зчеплення при повторному виникненні;
- подібність комплексу QRS при ШТ до шлуночкової екстрасистоли, яка виникала раніше;
- регулярний або дещо нерегулярний ритм;
- розширення комплексу QRS до  $\geq 0,14$  с;
- відхилення ЕВС уліво і вгору;
- АВ-дисоціація;
- «захоплені» комплекси;
- «зливні» комплекси;
- при комплексах QRS з конфігурацією блокади правої ніжки (ПН) ПГ: у відведенні  $V_1$  – шлуночковий комплекс типу R, qR, Rr' або Rs, у відведенні  $V_6$  – типу QS чи rS (рис. 4, 5); комплекси типу rSR' або rSR' у відведеннях  $V_1$ – $V_2$  характерні для суправентрикулярної тахікардії з фоновою блокадою ПНПГ або аберантним проведенням;
- при комплексах QRS з конфігурацією блокади лівої ніжки (ЛН) ПГ: комплекси QRS типу rS або QS у відведенні  $V_1$ ; тривалість R у відведенні  $V_1$  або  $V_2 \geq 40$  мс, зазубреність на низхідній частині зубця S у відведеннях  $V_1$ ,  $V_2$ , тривалість періоду від початку до найнижчої точки комплексу QRS у відведеннях  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $\geq 70$  мс (за відсутності застосування блокаторів натрієвих каналів) (рис. 6), комплекси типу R або qR у відведенні  $V_6$ ;
- позитивна або негативна конкордантність комплексів QRS у грудних відведеннях також вказує на шлуночкове походження тахікардії.

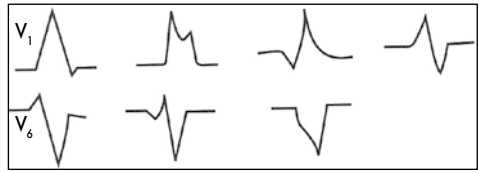


Рис. 5. Варіанти графіки комплексу QRS у відведеннях  $V_1$  і  $V_6$  при ШТ із морфологією блокади ПНПГ

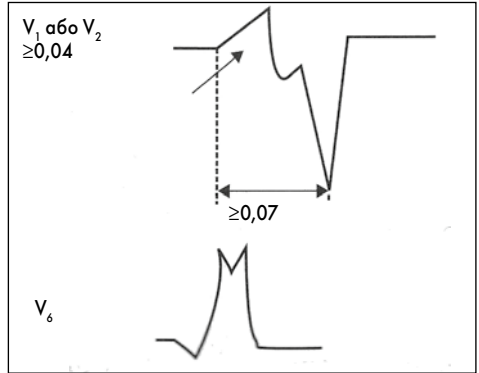


Рис. 6. Варіанти графіки комплексу QRS у відведеннях  $V_1$  і  $V_6$  при ШТ із морфологією блокади ЛНПГ

| Табл. 2. Шкала VT score                                    |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| Ознака                                                     | Бали |
| Початковий зубець R у відведенні $V_1$                     | 1    |
| Тривалість зубця R у відведеннях $V_1$ – $V_2 > 40$ мс     | 1    |
| Зазубрина на низхідній частині зубця S у відведенні $V_1$  | 1    |
| Початковий зубець R у відведенні aVR                       | 1    |
| Відсутність R/S від $V_1$ до $V_6$                         | 1    |
| Час до зміни напрямку на зубці R у відведенні II $> 50$ мс | 1    |
| АВ-дисоціація                                              | 2    |
| Примітка: Адаптовано за Jastrzebski M. та співавт., 2012.  |      |

| Табл. 3. Диференціація діагнозу надшлуночкової та шлуночкової тахікардії за допомогою шкали VT score |                  |       |       |       |      |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|-------|-------|------|----------|
| Діагноз                                                                                              | Бали за VT score |       |       |       |      |          |
|                                                                                                      | 0                | 1     | 2     | 3     | 4    | $\geq 5$ |
| Надшлуночкова тахікардія                                                                             | 174              | 70    | 29    | 1     | 0    | 0        |
| Шлуночкова тахікардія                                                                                | 32               | 84    | 102   | 127   | 97   | 70       |
| Відсоток ШТ у цій категорії                                                                          | 15,5%            | 54,5% | 77,9% | 99,2% | 100% | 100%     |

Незважаючи на такий широкий перелік критеріїв, диференціальна діагностика шлуночкових і суправентрикулярних тахікардій із широкими комплексами QRS нерідко ускладнена (Jastrzebski M. та співавт., 2016). Наприклад, «захоплені» комплекси трапляються дуже рідко, і переважно – у випадках тахікардії з ЧСС до 140 за хвилину. АВ-дисоціацію тяжко виявити при більшій частоті тахікардії, коли зубців Р на ЕКГ не видно. Для підтвердження наявності АВ-дисоціації можна зареєструвати черезстравохідну або внутрішньопередсердну електрограму. Водночас, коли ЧСС не перевищує 200 за хвилину, у хворих із ШТ можливе ретроградне вентрикулоатріальне проведення імпульсів 1:1, 2:1, 3:2 тощо. Ширина комплексу QRS є важливим критерієм диференціальної діагностики ШТ за відсутності антиаритмічної терапії або вихідної блокади ніжки ПГ. Зокрема, при суправентрикулярній тахікардії з аберацією внутрішньошлуночкової провідності за типом блокади ПНПГ тривалість комплексу QRS не перевищує 0,14 с, навіть при поєднанні з гіпертрофією міокарда. Водночас при блокаді ЛНПГ на тлі гіпертрофованого серцевого м'яза вона може досягати 0,16 с. Отже, комплекс QRS типу блокади ПНПГ тривалістю понад 0,14 с або типу блокади ЛНПГ тривалістю від 0,16 с за відсутності антиаритмічної терапії свідчить на користь діагнозу ШТ.

У 2-5% осіб із ШТ тривалість QRS не перевищує 0,12 с, що зумовлено походженням тахікардії з високого відділу перегородки або ПГ («фасцикулярна» ШТ). Зменшення або відсутність змін тривалості комплексу QRS при тахікардії порівняно з такою під час синусового ритму в пацієнтів із вихідними порушеннями внутрішньошлуночкової провідності, скоріше, свідчить на користь ШТ, оскільки у разі суправентрикулярної тахікардії ці порушення можуть стати більш виразними.

Ще одним нещодавно запропонованим способом диференціації суправентрикулярної тахікардії з аберацією провідності та ШТ є спеціальна шкала VT score (Jastrzebski M. та співавт., 2012). За кожну ознаку, характерну для ШТ, нараховується 1 бал, а за АВ-дисоціацію – 2 бали (табл. 2). Якщо при аналізі ЕКГ вияляється тільки одна ознака, то ймовірність ШТ становить 54,5%. За наявності на ЕКГ ознак, які дають у сумі 3 і більше балів, достовірність діагнозу ШТ перевищує 99% (табл. 3).

Загалом аналіз ЕКГ за шкалою VT score є корисним засобом диференціальної діагностики тахікардій із широкими комплексами QRS, якщо сума балів становить 3 і більше. Втім, якщо при аналізі ЕКГ не нараховано жодного бала, не можна впевнено діагностувати суправентрикулярну тахікардію з аберацією, оскільки ймовірність ШТ у цьому разі становить 15,5%.

При поліморфній ШТ змінюються морфологія, амплітуда і полярність комплексу QRS. Тахікардія починається з передчасного шлуночкового комплексу. Зазвичай ЧСС становить від 200 до 250 за хвилину, інколи – від 150 до 300 за хвилину. З огляду на дуже високу ЧСС буває тяжко розрізнити комплекс QRS і зубець Т. Пірует-тахікардія (*torsades de pointes*) – варіант поліморфної ШТ, яка нерідко асоціюється з подовженим інтервалом QT.

Вісь шлуночкового комплексу протягом епізоду цієї тахікардії може змінюватися на  $180^\circ$  (рис. 7).

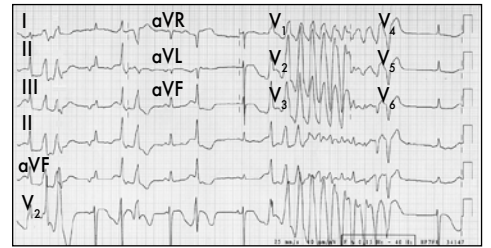


Рис. 7. Поліморфна ШТ типу «пірует»

У більшості випадків тахікардію ініціює передчасний шлуночковий комплекс, який попадає у «вразливу» ділянку серцевого циклу на тлі подовження інтервалу QT. Тахікардія за перебігом нестійка, припиняється самостійно, але схильна до частих рецидивів і може трансформуватися у фібриляцію шлуночків. За відсутності подовження інтервалу QT поліморфна ШТ частіше трапляється у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, а також після перенесеного ІМ. При синдромі Бругада, для якого також характерна поліморфна ШТ, інтервал QT може бути як нормальним, так і подовженим. Двоспрямована ШТ характеризується постійною наявністю блокади ПНПГ та чергуванням морфології блокади передньої та задньої гілок ЛНПГ (зміни ЕВС у сусідніх комплексах у фронтальній площині до  $180^\circ$ ). Появу вказаних ознак пояснюють походженням ШТ із місця біля біфуркації ЛНПГ. Найімовірніший механізм двоспрямованої ШТ – пізні післядеполяризації на тлі глікозидної інтоксикації, електролітного дисбалансу або гіперкатехоламінемії. Зміни комплексу QRS при двоспрямованій ШТ потрібно відрізнити від таких станів:

- електричної альтернації шлуночкового комплексу при АВРТ;
- циклічних змін вольтажу шлуночкового комплексу на тлі синусової тахікардії в пацієнтів із тампонадою серця;
- інших причин альтернації комплексу QRS: шлуночкової бігемії з пізніми екстрасистолами, інтерміттивного синдрому преекзитації шлуночків, інтерміттивної блокади однієї з ніжок ПГ на тлі синусової тахікардії.

Особливість альтернуючої ШТ полягає в чергуванні шлуночкових комплексів різної амплітуди або графіки блокади ПНПГ і ЛНПГ. Ці зміни можуть з'являтися поступово чи раптово та зберігатися протягом різних проміжків часу. Нерідко формуванню альтернуючої ШТ сприяє використання певних медикаментозних (насамперед, антиаритмічних) засобів. Зміни графіки комплексу QRS можуть також асоціюватися зі змінами ЧСС на тлі тахікардії (Кушаковський М.С., 2004).

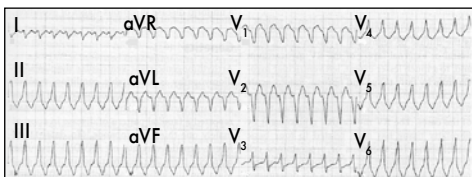
Морфологічний тип ШТ визначає суттєві відмінності механізмів виникнення і тактики ведення хворих. Наприклад, ШТ, яка походить із вихідного тракту правого шлуночка (з морфологією блокади ЛНПГ та відхиленням ЕВС управо), за механізмами виникнення може бути тригерною або автоматичною. Цей вид ШТ вважається одним із визнаних показань для радіочастотної катетерної абляції (рис. 8).

Наголосимо, що в багатьох пацієнтів із ШТ графіка шлуночкових комплексів змінюється під час епізоду тахікардії, а мономорфна ШТ із часом може трансформуватися у поліморфну. Своєю чергою це може призвести до неправильної оцінки локалізації джерела тахікардії та потенційної можливості радикального (катетерного) втручання (Gussak I., Antzelevitch Ch., 2008).

Закінчення на наступній стор.

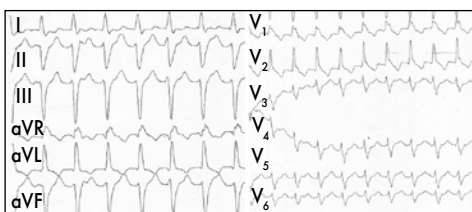


Початок на стор. 32



**Рис. 8. Ідіопатична ШТ із вихідного тракту правого шлуночка: висока амплітуда і відносно помірне поширення комплексів QRS характерні для ідіопатичної ШТ; конфігурація комплексів QRS за типом блокади ЛНПГ, відхилення ЕВС управо**  
Примітка: Адаптовано за Gussak I., Antzelevitch Ch., 2008.

Фасцикулярна лівошлуночкова тахікардія за механізмом є реципрокною, зазвичай із залученням у кільце рієнтри задньої гілки ЛНПГ. Комплекси QRS під час цієї тахікардії помірно розширені та мають форму блокади ПНПГ із відхиленням ЕВС уліво і вгору (рис. 9). Фасцикулярна ШТ часто діагностується в молодих людей без структурної хвороби серця, а чітко окреслений анатомічний субстрат (задня гілка ЛНПГ) дозволяє передбачати високу ефективність радіочастотної катетерної абляції. Втім у деяких ситуаціях виникає потреба в імплантації кардіовертера-дефібрилятора як доповнення до інших методів лікування.



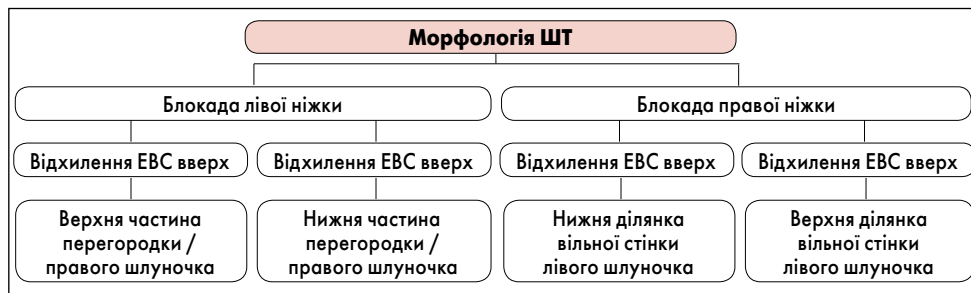
**Рис. 9. Ідіопатична (фасцикулярна) лівошлуночкова тахікардія**

#### Оцінка джерела тахікардії

Для визначення джерела тахікардії потрібно зареєструвати ЕКГ у 12 відведеннях. Ідіопатична ШТ (без структурного ураження міокарда) характеризується високими та відносно вузькими комплексами QRS. Водночас при ШТ у пацієнтів із хворобами міокарда, особливо на тлі великого рубця, комплекси QRS нижчі, ширші, з додатковими зазубринами або розщепленнями.

Шлуночковий комплекс типу QS не є достовірною ознакою фонової патології серця. Таку графіку можна спостерігати при ШТ на тлі ІМ, кардіоміопатії, а також при ідіопатичній ШТ із ділянки епікарда. Водночас комплекси типу qR або QR у суміжних відведеннях характерні для вогнищевих змін міокарда (можливо, перенесеного раніше або гострого ІМ). ШТ, які походять із правого шлуночка, характеризуються морфологією блокади ЛНПГ. І навпаки, при ШТ із ЛШ частіше з'являється морфологія блокади ПНПГ. Утім якщо джерело тахікардії міститься в ділянці міжшлуночкової перегородки, комплекси QRS можуть мати морфологію блокади ЛНПГ.

Тривалість комплексу QRS більша при ШТ, яка походить із вільної стінки шлуночків (особливо з епікарда), порівняно з ділянками, ближчими до міжшлуночкової перегородки. Це зумовлено тим, що у разі ШТ із вільної стінки збудження шлуночків відбувається послідовно, тоді як при ШТ із ділянки міжшлуночкової перегородки — більш одночасно. Щоправда, значне сповільнення провідності при септальних ІМ може призвести до суттєвого збільшення тривалості комплексу QRS при ШТ із ділянки перегородки.



**Рис. 10. Алгоритм визначення локалізації джерела мономорфної ШТ**

Примітка: Адаптовано за Abedin Z., Conner R., 2008.

Вісь комплексу QRS є вертикальною при тахікардії з верхніх відділів серця (вихідного тракту правого шлуночка, верхніх частин перегородки або бічної стінки лівого шлуночка). І навпаки, при ШТ із нижньої стінки серця вісь відхилена вгору. При ШТ із нижніх та задніх відділів міжшлуночкової перегородки або нижньої стінки правого шлуночка вісь відхилена вліво і вгору (рис. 10). Водночас при ШТ із нижньо-верхівкових відділів лівого шлуночка нерідко реєструється комплекс QS у відведеннях I, II і III. Локалізація ШТ у бічній стінці лівого шлуночка поєднується з відхиленням осі серця вправо і вниз або вгору.

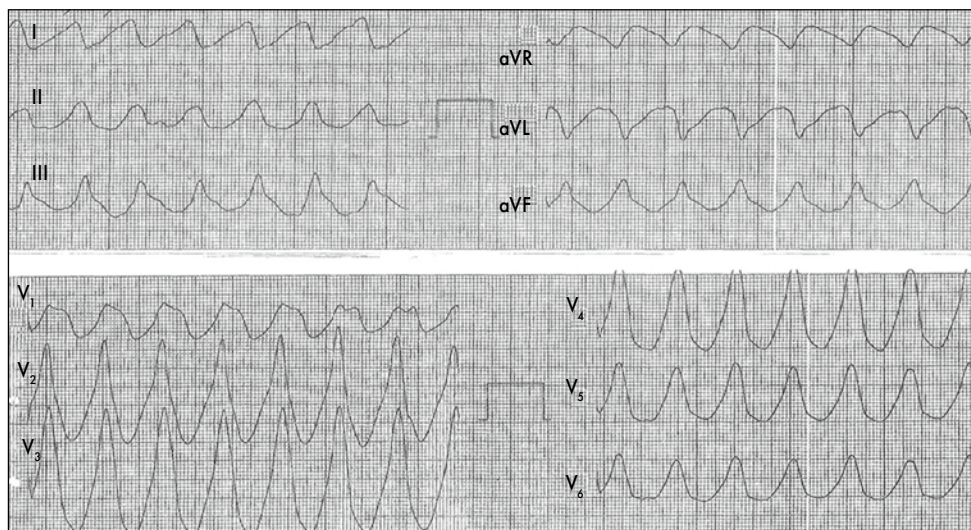
Позитивна конкордантність комплексів QRS (R у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>) вказує на проходження хвилі збудження ззаду до переду. Ця ознака асоціюється із ШТ, яка походить з основи серця або базальних відділів міжшлуночкової перегородки (рис. 11).

Слід зауважити, що позитивна конкордантність комплексів QRS також спостерігається при суправентрикулярних тахіаритміях з антероградним проведенням по лівобічному пучку Кента (антидромна тахікардія, тріпотіння передсердь із проведенням 2:1, фібриляція передсердь тощо). Негативна конкордантність (комплекси QS у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>) характерна для ШТ із верхівкового відділу перегородки і переважно спостерігається при ІМ передньої локалізації.

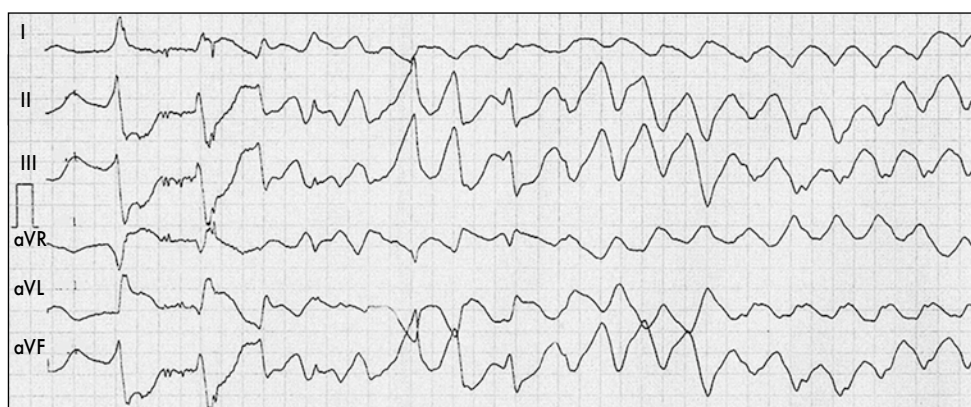
Субстрат та локалізацію джерела ШТ можна точніше оцінити шляхом

картування правого і лівого шлуночків на тлі синусового ритму (Zimetbaum P.J., Josephson M.E., 2009). Патологічні електрограми характеризуються низькою амплітудою (менше за 1,5 мВ), наявністю розщеплень (ізоелектричний інтервал 30-50 мс), пізніх і фракціонованих сигналів. У хворих зі стійкою мономорфною ШТ патологічні електрограми трапляються частіше, ніж в осіб із первинною фібриляцією шлуночків або нестійкою ШТ. З огляду на те, що патологічні електрограми відображають сповільнення проведення імпульсів, відповідні ділянки розцінюються як джерело реципрокних тахікардій. Аритмії, які виникають у ділянках із нормальною електрограмою, частіше зумовлені тригерною активністю або патологічним автоматизмом.

Електрофізіологічне дослідження корисне для діагностики та оцінки механізму ШТ, визначення локалізації кільця рієнтри та стратегії лікування. Про наявність ШТ свідчить АВ-дисоціація з антероградною блокадою проведення нижче ПГ, поява потенціалів ПГ після комплексу QRS або зменшення тривалості інтервалу HV порівняно з таким під час синусового ритму. Електрофізіологічне дослідження більш інформативне у хворих із мономорфною ШТ, яка відтворюється після перенесеного ІМ у 90-95% випадків. У пацієнтів із поліморфною ШТ фоновий субстрат можна визначити методом картування серця. За наявності рубця незначних розмірів застосування блокатора натрієвих



**Рис. 11. Мономорфна ШТ: позитивна конкордантність комплексів QRS та відхилення ЕВС управо і вниз свідчать про імовірне походження тахікардії з базальних відділів міжшлуночкової перегородки**



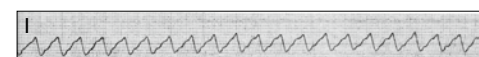
**Рис. 14. Виникнення фібриляції шлуночків при гострому ІМ**

каналів (наприклад, внутрішньовенного прокаїнаміду) інколи дозволяє трансформувати тахікардію у мономорфну, яка виникає за механізмом рієнтри та може бути припинена за допомогою надчастої стимуляції шлуночків. Інфузія катехоламінів може індукувати і мономорфну, і поліморфну ШТ.

#### Тріпотіння і фібриляція шлуночків

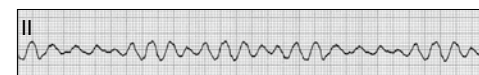
При тріпотінні та фібриляції шлуночків спостерігаються хаотичні скорочення м'язових волокон. Оскільки при цьому шлуночки не у змозі виконувати насосну функцію, спостерігається зупинка кровообігу. Інколи зустрічаються короточасні епізоди тріпотіння шлуночків, які припиняються самостійно. При цьому фібриляція шлуночків завжди безпосередньо загрожує життю і потребує проведення негайної електричної дефібриляції.

Графіка ЕКГ при тріпотінні шлуночків нагадує синусоїдальну (пилкоподібну) криву, на якій неможливо розрізнити комплекс QRS, сегмент ST і зубець T (рис. 12). Частота осциляцій зазвичай перевищує 200-220 за хвилину. При збільшенні тривалості епізоду амплітуда хвиль поступово зменшується, і тріпотіння трансформується у фібриляцію шлуночків. Тріпотіння шлуночків інколи складно відрізнити від ШТ, а також ТП із проведенням 1:1 у хворого із синдромом Вольфа — Паркінсона — Уайта. Наголосимо, що основою диференціації між ШТ і тріпотінням шлуночків насамперед є графіка хвиль, а не ЧСС.



**Рис. 12. Тріпотіння шлуночків**

Фібриляція шлуночків виявляється хаотичною асинхронною фракціонованою активністю серця. На ЕКГ з'являються нерегулярні коливання різної амплітуди та форми, з частотою від 150 до 600 за хвилину (рис. 13, 14), ізолінії немає. Розрізняють дрібнохвильову (частота хвиль від 400 до 600 за хвилину), середньохвильову (300-400 за хвилину) і великохвильову (150-300 за хвилину) форми фібриляції шлуночків. Тривала фібриляція шлуночків зазвичай закінчується асистолією шлуночків із реєстрацією на ЕКГ ізолінії.



**Рис. 13. Фібриляція шлуночків**

Якщо тривалість епізодів тріпотіння або фібриляції шлуночків не перевищує 5-7 секунд, клінічно це може виявитися лише короточасною втратою свідомості (синдромом Моргані — Едемса — Стокса). При більшій тривалості нападів настає клінічна смерть.

Стійкі ШТ є найпоширенішим безпосереднім механізмом раптової серцевої смерті, незалежно від структурної патології серця. Отже, стійка ШТ завжди розглядається як злоякісне порушення серцевого ритму, яке обов'язково потребує терапії. Основою лікування осіб зі стійкими пароксизмами ШТ є імплантація кардіовертера-дефібрилятора у поєднанні з використанням аміодарону та β-адреноблокаторів. Катетерне лікування особливо ефективно у пацієнтів молодого віку з ідіопатичними формами ШТ, зокрема, при мономорфній ШТ із вихідного тракту правого шлуночка та фасцикулярній ШТ.



# Возможности кардиопротекции в кардиологии и кардиохирургии: акцент на фосфокреатин

В апреле 2019 р. в Киеве состоялась IX научно-практическая конференция Украинской ассоциации специалистов по сердечной недостаточности «Диагностика, лечение и профилактика сердечной недостаточности у коморбидных пациентов: роль инновационных технологий». Среди массива новейших и полезных с практической точки зрения материалов интерес вызвал доклад ведущего научного сотрудника отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктора медицинских наук Олега Игоревича Иркина на тему: «Возможности кардиопротекции в кардиологии и кардиохирургии при помощи фосфокреатина».

Возвращаясь к биохимии, Олег Игоревич напомнил, что фосфокреатин (ФК) был открыт и выделен из мышечной ткани в 1927 г. Это продукт оборотного метаболического N-фосфорилирования креатина, который является высокоэнергетическим соединением и содержится в больших концентрациях в скелетной мускулатуре и гладких мышцах, миокарде, мозге и клетках нервной ткани, сетчатке, сперматозоидах. Молекула ФК представлена на рисунке.

Биологической функцией ФК является поддержка концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) за счет оборотной реакции перефосфорилирования: **креатинфосфат + АДФ (аденозиндифосфат)  $\rightleftharpoons$  креатин + АТФ**. Данная реакция катализируется цитоплазматическими и митохондриальными энзим-креатинкиназами при снижении концентрации АТФ (реакция Ломана).

Что же этот сложный процесс дает нам с точки зрения кардиопротекции?

Кардиопротекторное действие ФК обусловлено:

- явлениями стабилизации сарколеммы;
- сохранением клеточного пула адениновых нуклеотидов, которое обеспечивается за счет ингибирования ферментов, участвующих в катаболизме нуклеотидов;
- ингибированием АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

ФК — источник напрямую используемой энергии, что приводит к стабилизации клеточной мембраны, сохранению функций митохондрии, улучшению микроциркуляции и сократительной силы мышц.

В Украине зарегистрирован препарат **Неотон**, действующим веществом которого является ФК.

Прежде чем перейти к эффектам препарата, док-ладчик остановился на аспектах фармакокинетики Неотона, которые важны в клинической практике. Так, после однократной внутривенной инфузии ФК происходит быстрое дозозависимое повышение его уровня в крови до максимального в течение 1-3 минут. Процесс выведения вещества из организма проходит в две фазы: первая быстрая характеризуется временем полувыведения ФК 30-35 минут, вторая медленная длится несколько часов. Содержание ФК в моче увеличивается через 30 минут и достигает максимума через 60 минут после введения.

Говоря о доказательной базе Неотона, Олег Игоревич привел результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) ФК у кардиохирургических больных (Mingxing F. et al., 2018). В метаанализ было включено 26 РКИ, в которых приняли участие 1948 пациентов.

В качестве первичной конечной точки оценивали влияние ФК на снижение инотропной поддержки в послеоперационный период. Вторичные конечные точки: частота серьезных аритмий, спонтанного восстановления сердечного ритма после прекращения пережатия аорты, пиковые

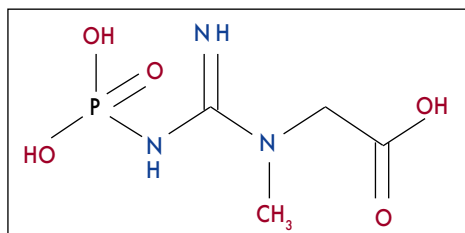


Рис. Молекула фосфокреатина

значения креатинфосфокиназы (КФК) МВ и высвобождения тропонина, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в ранний послеоперационный период, случаи долгосрочной смерти от всех причин в сравнении со стандартной терапией.

По результатам 16 исследований при участии 1329 пациентов, при интраоперационном использовании Неотона достоверно сократилась потребность в инотропной терапии на 39%. У 723 больных, включенных в девять РКИ, на фоне интраоперационного применения препарата на 43% снижалась частота серьезных аритмий в ранний послеоперационный период. Кроме того, в 16 РКИ (n=1523) при интраоперационном использовании препарата наблюдалось увеличение частоты спонтанного восстановления синусового ритма на 47% сразу после снятия зажима с аорты во время кардиохирургических вмешательств. В 13 исследованиях у 838 больных ФК достоверно снижал пиковые значения КФК-МВ после кардиохирургических вмешательств. По данным шести РКИ при участии 560 пациентов, при интраоперационном применении Неотона было отмечено достоверное снижение уровня тропонина I. Также в четырех исследованиях (431 участник) ФК способствовал повышению ФВ ЛЖ у пациентов после операции.

Еще одним достоверным подтверждением эффективности ФК (Неотона) в кардиологической практике является метаанализ G. Landoni et al. (2016) РКИ с применением плацебо. В метаанализ вошли 23 исследования в кардиохирургии, 12 — при участии пациентов с острым коронарным синдромом и шесть — лиц с сердечной недостаточностью. Было достоверно доказано,



О.И. Иркин

что использование ФК (Неотона) связано со снижением уровня смертности в три раза.

Олег Игоревич Иркин поделился собственным опытом применения Неотона. Пациенту с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью в стабилизированном состоянии внутривенно ввели Неотон в дозе 2 г на 50 мл физраствора в течение 30 минут (острый тест фосфокреатина). На фоне данной терапии была проведена спел-трекинг эхокардиография — методика оценки глобальной и сегментарной кинетики и деформации (продольной, радиальной, циркулярной, торсионной) миокарда ЛЖ. На фоне приема Неотона отмечалось значительное изменение продольной и циркулярной деформации.

Таким образом, Неотон является надежным кардиопротектором с доказанной эффективностью, применение которого целесообразно в кардиологической и кардиохирургической практике.

Подготовила **Наталья Нечипорук**



## АНОНС

ДУ «ННЦ «Институт кардіології ім. М.Д. Стражеска»  
НАМН України»

### Заходи, що проходять у 2019 році:

- IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, **11-12 квітня, м. Київ**
- Науково-практична конференція «XVIII Київський курс з коронарних реваскуляризацій», **17-18 квітня, м. Київ**
- IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **16-17 травня, м. Київ**
- Науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **29-31 травня, м. Київ**
- XX Національний конгрес кардіологів України, **25-27 вересня, м. Київ**
- Науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби — сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», **31 жовтня — 1 листопада, м. Київ**
- Науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС», **20 листопада, м. Київ**
- Науково-практична конференція «Спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів», **14-15 березня м. Вінниця; 26-27 червня, м. Херсон; 24-25 жовтня, м. Запоріжжя; 7-8 листопада, м. Хмельницький**

#### Контактна інформація:

вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680  
тел.: +380 (44) 275-66-22; факс: +380 (44) 275-42-09  
e-mail: stragha@bigmir.net

## Media.med

### ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія "МЕДІАМЕД" — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2019 року!  
Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2019 році МОЗ і НАМН України»

#### Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ» СУЧАСНА ОНКОПРОКТОЛОГІЯ

**6 вересня м. Кам'янець-Подільський**  
Хмельницький обласний онкологічний диспансер  
Українське науково-медичне товариство онкологів  
Національний інститут раку  
Департамент охорони здоров'я Хмельницької обласної державної адміністрації

#### Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІНФЕКТОЛОГІЇ. МЕДИЦИНА ПОДРОЖЕЙ»

До 100 річчя з дня народження професора Сокол О.С.

**9 жовтня м. Київ**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

#### Науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»

**10-11 жовтня м. Київ**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

#### Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»

**1 листопада м. Харків**  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії

#### Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ»

**14 листопада м. Київ**  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
МОЗ України

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

#### ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 097 632-03-63 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)

[www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua) @mediamedconferences



Табл. 4. Характеристика випадків ГКС у пацієнтів із НАА

| Дослідження                  | Стать/вік, роки | Дані ЕКГ                                                                                                                                                                                                                        | Діагноз                                                                                                                          | Дані КГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Лікування                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Al-Hulaimi N. et al., 2001   | Жін.            | –                                                                                                                                                                                                                               | ІМ передньої стінки ЛШ                                                                                                           | Аневризма та стеноз ПМША і діагональної гілки ЛКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | –                                                                                                                                                                                                                        |
| Furukawa Y. et al., 2005     | Жін./53         | –                                                                                                                                                                                                                               | Нестабільна стенокардія                                                                                                          | 1. Стеноз (90%) стовбура ЛКА<br>2. Через 3 міс. – рестеноз ЛКА<br>3. Через 2 міс. – внутрішньостентовий рестеноз у ЛКА<br>4. Через 6 міс. – відсутність рестенозів                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1. Ангіопластика ЛКА, ПМША, ОА<br>2. Імплантація металевго стента в ЛКА, ангіопластика ПМША, ОА, преднізолон<br>3. Імплантація елютинг-стентів у ЛКА, ПМША, ОА                                                           |
| Hamdan A. et al., 2007       | Жін./22         | 1. Тяжка дисфункція ЛШ<br>2. Депресія сегмента ST на 1 мм та інверсія зубця Т у відведеннях V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub>                                                                                                      | 1. ІМ, що ускладнився кардіогенним шоком<br>2. Через 4 міс. – біль у грудній клітці<br>3. Через 1 рік – кардіогенний шок, смерть | 1. Не проводилася<br>2. Оклюзія стовбура ЛКА<br>3. Через один рік – оклюзія шунта                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1. Штучна вентиляція легень, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація<br>2. АКШ, ГК, метотрексат                                                                                                                       |
| Araszkiewicz A. et al., 2007 | Жін./23         | Елевация сегмента ST у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>5</sub>                                                                                                                                                               | ІМ передньої стінки ЛШ                                                                                                           | 1. Нерівномірність просвіту зі стенозом до 25% проксимального відділу ПМША<br>2. Через 4 дні – нерегулярність, дифузні дефекти наповнення проксимального і середнього відділів ПМША, аневризматична дилатація і наявність тромбу (коронарний кровоток ступеня 1 за шкалою TIMI)<br>3. Через 14 днів – дві аневризми проксимального та середнього відділів ПМША<br>4. Через 12 міс. – незначне збільшення аневризми середнього відділу ПМША | 1. В/в нітрогліцерин, гепарин та всередину аспірин, метопролол, еналаприл, симвастатин<br>2. В/в абциксимаб і нефракціонований гепарин<br>Пульс-терапія циклофосамідом, усередину преднізолон                            |
| Ahmadi-Simab K. et al., 2007 | Жін./36         | –                                                                                                                                                                                                                               | ГКС без елевачії сегмента ST                                                                                                     | 1. 80% стеноз ПМША<br>2. Через 8 міс. – стеноз ОА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1. АКШ<br>2. Через 8 міс. – пульс-терапія циклофосамідом, преднізолон із подальшим призначенням азатіоприну                                                                                                              |
| Rav-Acha M. et al., 2007     | Жін./19         | Депресія сегмента ST у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>6</sub>                                                                                                                                                               | ГКС без елевачії сегмента ST                                                                                                     | Внутрішньостентовий рестеноз (через 3 міс. після імплантації елютинг-стента в стовбур ЛКА)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Преднізолон, аспірин, клопідогрель, азатіоприн                                                                                                                                                                           |
| Roghi A. et al., 2010        | Жін./16         | Елевация сегмента ST у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>5</sub>                                                                                                                                                               | ІМ передньої стінки ЛШ, що ускладнився асистолією                                                                                | Оклюзія стовбура ЛКА, стеноз устя ПКА і ПМША                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Аспірин, β-адреноблокатори, іАПФ, преднізолон; АКШ                                                                                                                                                                       |
| Tacoy G. et al., 2010        | Чол./47         | Депресія сегмента ST та інверсія зубця Т у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>4</sub>                                                                                                                                           | ГКС, ускладнений кардіогенним шоком                                                                                              | Оклюзія ПМША і ПКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Аспірин, дигоксин, спіронолактон, карведилол, цилазаприл, фуросемід, варфарин, метотрексат, АКШ                                                                                                                          |
| Ouali S. et al., 2011        | Чол./19         | Елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, повна АВ-блокада                                                                                                                                                               | ІМ нижньої стінки ЛШ, ускладнений повною АВ-блокадою                                                                             | Нерівномірність просвіту КА і аневризми КА без гемодинамічно значущого стенозу Сакулярна гігантська аневризма ПКА (коронарний кровоток ступеня 1 за шкалою TIMI)                                                                                                                                                                                                                                                                           | Аспірин, клопідогрель, нефракціонований гепарин, каптоприл, амлодипін, в/в абциксимаб                                                                                                                                    |
| Lee H.K. et al., 2011        | Жін./54         | Депресія сегмента ST, інверсія зубця Т                                                                                                                                                                                          | ІМ                                                                                                                               | 1. Стеноз устя ЛКА (60%)<br>2. Через 3 міс. – внутрішньостентовий рестеноз (75%) проксимального відділу стента (інтракоронарне УЗД)<br>3. Через 3 міс. – внутрішньостентовий рестеноз (90%) дистального відділу стента<br>4. Через 1 рік – не виявлено нових стенотичних уражень КА та збережена прохідність шунтів                                                                                                                        | 1 та 2. Імплантація елютинг-стента (двічі)<br>3. АКШ, аспірин, клопідогрель, цилостазол                                                                                                                                  |
| Cheng Z. et al., 2011        | Жін./27         | Депресія сегмента ST і негативний зубець Т у відведеннях I, II, aVL, V <sub>2</sub> -V <sub>6</sub>                                                                                                                             | ІМ передньої стінки ЛШ, що ускладнився гострою лівошлунковою недостатністю                                                       | 95% стеноз устя ЛКА, 90% стеноз устя ПКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Імплантація елютинг-стента в ЛКА                                                                                                                                                                                         |
| Yokota K. et al., 2012       | Жін./52         | –                                                                                                                                                                                                                               | ГКС                                                                                                                              | Виразний стеноз проксимального відділу ПМША (тричі внутрішньостентовий рестеноз) Інтракоронарне УЗД показало зменшення просвіту ПМША внаслідок проліферації інтими                                                                                                                                                                                                                                                                         | Імплантація елютинг-стентів (4 рази), преднізолон (після четвертого ПКВ)                                                                                                                                                 |
| Yoshida T. et al., 2013      | Жін./39         | –                                                                                                                                                                                                                               | ІМ нижньої стінки ЛШ, що ускладнився повною АВ-блокадою                                                                          | Оклюзія устя ПКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | АКШ                                                                                                                                                                                                                      |
| Kuijter A. et al., 2015      | Жін./25         | 2012 р. – негативний зубець Т у грудних відведеннях                                                                                                                                                                             | 1. 2004 р. – проведення коронарного шунтування<br>2. 2012 р. – тяжка стенокардія<br>3. Через 4 міс. – нестабільна стенокардія    | 1. Оклюзія ЛКА<br>2. Стеноз шунта<br>3. Внутрішньостентовий рестеноз (99%) у шунті                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1. Маммаро-коронарне шунтування (у віці 17 років)<br>2. Імплантація елютинг-стента<br>3. Метотрексат, фраксипарин, тікагрелор, метопролол, раміприл, симвастатин, ізосорбиду мононітрат<br>Повторне хірургічне втручання |
| Saxena A. et al., 2016       | Жін./16         | Елевация сегмента ST у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>6</sub>                                                                                                                                                               | ІМ передньої стінки ЛШ                                                                                                           | Без змін                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ГК, антитромбоцитарна терапія                                                                                                                                                                                            |
| Empen K. et al., 2017        | Жін./24         | Депресія сегмента ST у грудних відведеннях                                                                                                                                                                                      | 1. Нестабільна (прогресуюча) стенокардія<br>2. Через 5 міс. – повторні напади стенокардії                                        | 1. Виразний стеноз стовбура ЛКА за даними інтракоронарного УЗД (після стентування) – потовщення інтими, гіпоехогенні ділянки стінки проксимального відділу ПМША<br>2. Через 5 міс. – внутрішньостентовий рестеноз                                                                                                                                                                                                                          | 1. Ангіопластика, імплантація елютинг-стента в ЛКА, преднізолон, циклофосамід<br>2. АКШ із накладанням 2 шунтів, преднізолон, тоцилізумаб                                                                                |
| Allaoui A., 2017             | Жін./30         | 1. Депресія сегмента ST на 2-5 мм у відведеннях V <sub>1</sub> -V <sub>6</sub> , інверсія зубця Т у відведеннях V <sub>3</sub> -V <sub>6</sub><br>2. Синусова тахікардія (130 уд./хв), дифузні порушення процесів реполяризації | 1. ІМ без елевачії сегмента ST, кардіогенний шок, клінічна смерть з успішною реанімацією<br>2. ГКС                               | 1. 70-90% стеноз стовбура ЛКА<br>2. Оклюзія шунта                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1. АКШ, аспірин, клопідогрель, еноксапарин, фуросемід, іАПФ, β-адреноблокатори, імуносупресивна терапія (преднізолон, а згодом – метотрексат)<br>2. Імплантація елютинг-стента в ЛКА                                     |
| Ishiyama Y. et al., 2018     | Жін./25         | Елевация сегмента ST у aVR відведенні, депресія сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V <sub>3</sub> -V <sub>6</sub>                                                                                                          | ІМ, ускладнений кардіогенним шоком, шлунковою тахікардією                                                                        | 99% стеноз стовбура ЛКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Імплантація металевго стента, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація, преднізолон                                                                                                                                    |

Примітки: TIMI – шкала для оцінки коронарного кровотоку; ПКВ – перкутанне коронарне втручання.



## Інструментальні методи дослідження

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2018), методом дослідження першої лінії при НАА є МРТ, а інші, такі як КТ або позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), використовуються як альтернативні. За необхідності можна виконувати додаткові обстеження та/або методи з візуалізацією (Dejaco et al., 2018). Необхідно зазначити, що ПЕТ із використанням 18-флюородезоксиглюкози, МРТ-, КТ-ангіографія, ультразвукове дослідження з високою роздільною здатністю дозволяють встановити діагноз престеночного ураження артерій та проводити неінвазивний моніторинг їхнього ушкодження (Mason, 2010).

У пацієнтів із НАА на ЕКГ виявляють ознаки ішемії міокарда, порушення ритму та провідності серця тощо (Ouali et al., 2011; Saab et al., 2009; Yoshida et al., 2013). Так, за даними дослідження Y. Yang et al., на ЕКГ виявляли зміни сегмента ST, що свідчать про ішемію міокарда (у 58% пацієнтів), патологічний зубець Q (у 16,1%) (Yang et al., 2017). Ехокардіографія забезпечує точну, неінвазивну оцінку ураження клапанів, змін сегментарного руху стінок, дозволяє визначити гіпертрофію міокарда ЛШ, дилатацію порожнини серця, зниження систолічної функції ЛШ, аневризми та стенози аорти (An et al., 2017; Mohan et al., 2013; Wang et al., 2015).

МРТ-, КТ-ангіографія, ПЕТ, КГ, IVUS слугують для діагностики ураження КА (Amir et al., 2006; Soto et al., 2011; Yokota et al., 2012). КТ-ангіографія – неінвазивний метод діагностики ураження КА – можна використовувати навіть на ранніх стадіях захворювання. За даними цієї методики, ураження КА виявлено у 44,4% пацієнтів із НАА, в яких були скарги на стенокардію та/або задишку (Soto et al., 2011), що вище показника (23,8%), отриманого за допомогою КГ у хворих з ознаками або симптомами ураження серцево-судинної системи: болем у грудній клітці, змінами сегмента ST, кардіомегалією тощо (Endo et al., 2003). Необхідно підкреслити, що стеноз чи оклюзія є найпоширенішими ураженнями КА при НАА (Endo et al., 2003; Lee et al., 2012; Yang et al., 2017). Так, за даними КГ, стенози КА (понад 75%) виявляли у 77,4% пацієнтів, а аневризми, екстазії, фістули між коронарними і бронхіальними артеріями є рідкісними проявами НАА. Як було зазначено вище, при НАА частіше спостерігають ураження устя КА, яке може призводити до раптової смерті та/або розвитку поширеного ІМ (Endo et al., 2003). Це підтверджують дані дослідження, за якими ураження устя КА та їхніх проксимальних відділів були найчастішими (у 73,8% випадків) (Yang et al., 2017).

Слід зазначити, що синдром коронарного обкрадування асоційований з оклюзією легеневих артерій та легеневою гіпертензією, аневризматична екстазія КА – з тяжкою АГ з/без аортальної регургітації та атипичною коарктацією (Endo et al., 2003). За результатами роботи M.E. Soto et al. (2011), ураження КА були фокальними, у 40% випадків стенози КА становили  $\geq 50\%$ ; 95% уражень КА локалізувалися в устях чи їхніх проксимальних відділах. Ураження однієї КА виявлене у 47%, двох – у 33%, трьох – у 20% випадків НАА (Soto et al., 2006). За результатами іншого дослідження, дані КГ дозволили виявити ураження стовбура ЛКА у 62,5% пацієнтів. Ураження було трисудинним у 37,5% хворих, двосудинним – 25%, односудинним – 37,5%; ураження устя КА виявили у 75% випадків (Soeiro Ade et al., 2013). Встановлено значну відмінність у тривалості захворювання між групами осіб з/без ураження КА (176 та 21 місяць відповідно,  $p=0,01$ ). Триваліший анамнез захворювання у пацієнтів із патологією КА (Soto et al., 2011)

може свідчити про збільшення ризику залучення КА в патологічний процес при прогресуванні хвороби (Araszkievicz et al., 2007). На рисунку 2 показані результати КГ 25-річної жінки, в якій розвинувся ІМ, ускладнений кардіогенним шоком і шлуночковою тахікардією внаслідок стенозу стовбура ЛКА (Hulusi et al., 2007).

Для диференційної діагностики НАА використовують наступні критерії (Castlemain, 2010):

- жіноча стать, молодий вік;
- обтяжений сімейний анамнез щодо ССЗ у жінок молодого віку;
- стенокардія у спокої або під час фізичного навантаження;
- задишка;
- АГ (унаслідок стенозу ниркових артерій або аорти);
- підвищення неспецифічних показників запалення (ШОЕ чи концентрація СРБ);
- відсутність пульсу на кінцівках чи переміжна кульгавість (типівішим при НАА є ураження артерій верхніх кінцівок).

## Медикаментозне, інтервенційне та хірургічне лікування

Лікування НАА включає медикаментозну терапію та реваскуляризацію (інтервенційну й хірургічну втручання) (Castlemain, 2010; Wang et al., 2017).

Метою медикаментозного лікування є зменшення або усунення запалення, досягнення ремісії та мінімізація пошкодження судин (Hassani, 2016; Johnston et al., 2002; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Saab et al., 2009). Пацієнтам із НАА показане призначення ГК для індукції ремісії згідно з рекомендаціями EULAR (2009). Раннє лікування із застосуванням ГК та інших імуносупресивних засобів, як правило, сприяє зменшенню ураження судин (Mason, 2010). ГК є ефективними препаратами у більшості пацієнтів, однак у деяких розвиваються рецидиви при зменшенні дози або відміні. Так, у 93% осіб із НАА було досягнуто ремісії. Рецидиви відзначали у 96% пацієнтів після ремісії. Проте переважна більшість хворих – 73% (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007) – потребувала призначення інших імуносупресивних засобів, окрім ГК, для досягнення і підтримання ремісії захворювання (Clifford, Hoffman, 2014; Isobe, 2013; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007). Ці дані підтверджують результати дослідження, проведеного С.Л. Кoenig і С.А. Langford (2006), згідно з якими у 81% пацієнтів спостерігали ремісію за відсутності клінічних ознак активного захворювання та нових ангіографічних уражень. Однак у 54% випадків було виявлено рецидиви при зменшенні дози преднізолону чи його відміні. Автори стверджують, що ГК є основою терапії НАА, однак у 60% випадків відзначають їхню токсичну дію. Є дані щодо поліпшення систолічної функції ЛШ при призначенні імуносупресивної терапії, зокрема ГК (Amir et al., 2006).

Додаткове застосування цитостатиків – метотрексату та азатиоприну – може не тільки допомогти в посиленні контролю над активністю захворювання, але й сприяти зменшенню дози ГК (Mukhtyar et al., 2009). У випадках непереносимості або протипоказання до призначення цих препаратів терапевтичною альтернативою є циклофосфамід, мофетилу мікофенолат. Циклофосфамід рекомендується для пацієнтів із тяжким НАА, резистентним до інших імуносупресивних засобів (Koenig, Langford, 2006).

Для лікування пацієнтів із НАА можуть використовуватися такі імунобіологічні препарати, як:

- моноклональні антитіла до ФНП- $\alpha$ : інфліксимаб, етанерцепт, адаліумаб (Hoffman et al., 2004; Koster et al., 2016; Mekinian et al., 2015);
- генно-інженерні химерні моноклональні антитіла IgG1, які зв'язуються з CD20,

експресованим на поверхні В-клітин: ритуксимаб (Unizony et al., 2013);

- рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6: тоцилізумаб (Koster et al., 2016; Mekinian et al., 2015; Unizony et al., 2013);
- рекомбінантний білок CTLA-4-IgG1, що складається з позаклітинного домена антигена 4 цитотоксичних лімфоцитів, зв'язаного з модифікованим Fc фрагментом імуноглобуліну G1 людини: абатацепт (Koster et al., 2016).

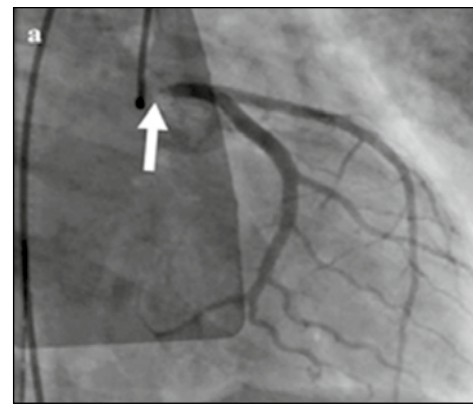
За даними роботи G.S. Hoffman et al. (2004), при терапії інфліксимабом або етанерцептом у 66,7% пацієнтів було досягнуто стійкої ремісії (відсутність нових судинних уражень та припинення застосування ГК), у 26,7% – неповної, але дозу ГК зменшили на 50%, і тільки у 6,7% хворих терапія виявилася неефективною.

## Ведення пацієнтів із НАА та ураженням КА

Лікування пацієнтів із НАА та ураженнями КА є складним завданням (Yang et al., 2015), оскільки запалення артерій виявляють у 40% випадків навіть після терапії (Kerr et al., 1994). Після встановлення ураження КА ведення таких хворих має бути мультидисциплінарним (Soto et al., 2011). Необхідно зазначити, що немає консенсусу щодо лікування ураження КА, яке часто потребує реваскуляризації у поєднанні з медикаментозною терапією (ГК та інші імуносупресивні препарати) (Ahmadi-Simab et al., 2007), які залишаються основою тактики при активному захворюванні (Isomatsu et al., 2000; Yang et al., 2017). Є повідомлення, що стеноз КА може регресувати після терапії ГК (Isomatsu et al., 2000; Yang et al., 2017).

Стратегії лікування для поліпшення клінічних результатів при НАА змінювалися від фармакологічної терапії із застосуванням ГК та інших імуносупресивних засобів до інвазивних процедур, таких як перкутанне коронарне втручання (ПКВ) тощо (Araszkievicz et al., 2007; Ouali et al., 2011; Soeiro Ade et al., 2013; Wang et al., 2017). Однак слід підкреслити, що немає єдиної думки про те, як необхідно лікувати ураження КА, що асоційовані з НАА. Н. Suzuki et al. (1999) описали досить тривале виживання пацієнтки з НАА (без хірургічного втручання), що асоційований з автоімунними захворюваннями (автоімунний гепатит, тиреоїдит Хашимото, Синдром Шегрена), в якій за даними КГ були виявлені гігантська сакулярна аневризма ЛКА (5 см) і сакулярна аневризма проксимального відділу ПКА (2 см), без значущих ускладнень із боку серця. Ураження стінки судин, а також підвищений ризик тромбозу роблять інвазивні процедури проблематичними і зумовлюють високу частоту рестенозу (Endo et al., 2003; Furukawa et al., 2005; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Rav-Acha et al., 2007; Yokota et al., 2012).

У літературі є дані щодо призначення пацієнтам із НАА та ІХС, окрім ГК та інших імуносупресивних препаратів, статинів, нітратів, антагоністів кальцію,  $\beta$ -адреноблокаторів, гепарину, інгібіторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІа (зокрема абциксимабу), аспірину, клопидогрелю, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторів ангіотензинових рецепторів, спіронолактону, фуросеміду (Ouali et al., 2011; Soeiro Ade et al., 2013; Wang et al., 2017). За результатами випробування, застосування ГК, циклофосфаміду та фармакотерапія ГКС (гепарин, абциксимаб, нітрогліцерин, аспірин, еналаприл, метопролол, статини) сприяла поліпшенню кровотоку в інфаркт-залежній артерії (кровоток до лікування – ступінь 1 за шкалою TIMI, після лікування – ступінь 3 за шкалою TIMI). Однак ця терапія не запобігла утворенню аневризми КА та їхньому незначному збільшенню (Araszkievicz et al., 2007).



**Рис. 2. Дані КА 25-річної жінки (права передня коса проекція): 99% стеноз стовбура ЛКА**

Примітка: Адаптовано за Ishiyama Y. et al., 2018.

Необхідно зазначити, що роль ліпід-знижувальної терапії та оцінки серцево-судинного ризику при НАА не з'ясовано (Kim, Barra, 2018). Немає сумніву, що у пацієнтів із НАА необхідно модифікувати ФР розвитку атеросклерозу (Wang et al., 2015).

З урахуванням даних стосовно високої поширеності інсульту та ІМ в осіб із НАА можна розглянути питання щодо профілактичного прийому антитромбоцитарних засобів (Kim, Barra, 2018). Дані ретроспективного дослідження показали, що антиагрегантна терапія (аспірином) асоційована з нижчою частотою ішемічних (цереброваскулярних і серцево-судинних) подій при НАА (de Souza et al., 2010).

## Інтервенційне та хірургічне лікування ураження КА при НАА

При клінічно значущому ураженні КА необхідне проведення реваскуляризації міокарда, зокрема ПКВ чи коронарного шунтування (JCS Joint Working Group, 2011; Kim, Barra, 2018; Saab et al., 2009; Wang et al., 2017; Yang et al., 2017). Метод реваскуляризації чинить значний вплив на прогноз (Saadoun et al., 2012), однак дотепер оптимальної стратегії реваскуляризації при НАА не визначено (Endo et al., 2003; JCS Joint Working Group, 2011; Soeiro Ade et al., 2013; Wang et al., 2017), це питання і досі предмет дискусії (Isobe, 2013). Рестеноз при проведенні коронарного шунтування й ПКВ залишається важливою проблемою (Allaoui, 2017; Hamdan et al., 2007; Lanjewar et al., 2007; Yang et al., 2017; Yokota et al., 2012). Вибір інтервенційного чи хірургічного втручання при НАА залежить від локалізації та поширеності патологічного процесу (Cong et al., 2010; Isobe, 2013; Kim, Barra, 2018; Saadoun et al., 2012). За даними дослідження, проведеного M. Endo et al. (2003), 95,8% пацієнтів зі стенозами КА потребували хірургічного втручання: у 82,6% було проведено тільки реваскуляризацію міокарда, а у 17,4% – цей метод з іншими хірургічними втручаннями (протезування аортального клапана тощо).

За рекомендаціями EULAR (2009), реконструктивна хірургія при НАА повинна проводитися у період ремісії захворювання в експертному центрі (*рівень доказів 3, сила рекомендації C*) (Mukhtyar et al., 2009). Варто підкреслити, що перед реваскуляризацією необхідно виключити активність НАА чи провести відповідну терапію для індукції ремісії захворювання, оскільки спостерігали гірші результати у разі інтервенційного або хірургічного лікування в активній стадії НАА (Cong et al., 2010; Isobe, 2013; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Saadoun et al., 2012). За даними дослідження показано, що активне запалення у 10,577 разу збільшує ймовірність виникнення основних несприятливих кардіальних подій (ОНКП): ІМ, повторних реваскуляризацій, раптової смерті (Wang et al., 2017). При проведенні мультиваріантного аналізу наявність запалення під час реваскуляризації (відношення шансів [ВШ] 7,48; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,42-39,39;

Закінчення на наступній стор.



Початок на стор. 21

$p=0,04$ ) була незалежно асоційована з виникненням артеріальних ускладнень після втручання. Пацієнти, які зазнали ускладнень, мали вищі рівні ШОЕ ( $p<0,001$ ), вмісту СРБ ( $p<0,001$ ) та фібриногену ( $p<0,005$ ) у сироватці крові порівняно з такими без ускладнень (Saadoun et al., 2012). Тож реваскуляризацію рекомендовано проводити в неактивній стадії захворювання (Kuijer et al., 2015; Sadeghpour Tabaei et al., 2008; Sun et al., 2013), і важливим є контроль запалення й призначення ГК та/або інших імуносупресивних препаратів як до, так і після реваскуляризації (Park et al., 2009; Saadoun et al., 2012; Sadeghpour Tabaei et al., 2008; Yang et al., 2017) пацієнтам із клінічними та серологічними ознаками активного захворювання для запобігання рестенозу (Kuijer et al., 2015; Sadeghpour Tabaei et al., 2008; Yang et al., 2017). Однак у деяких випадках, з метою запобігання несприятливим наслідкам, реваскуляризацію слід проводити без затримки, наприклад, при ГКС (Lee et al., 2011; Sun et al., 2013).

Є дані, що АКШ дає кращі результати, ніж ангіопластика чи стентування КА (як металевими, так і елютинг-стентами) в осіб із НАА (Saab et al., 2009; Saadoun et al., 2012; Wang et al., 2017; Yang et al., 2017). Так, лише 9,5% хворих, яким проведено АКШ, потребували повторної реваскуляризації (Wang et al., 2017). Дані роботи Y. Yang et al. (2017) показали, що АКШ сприяє збільшенню виживаності пацієнтів із НАА і ураженням КА. Донедавна не було інформації про довгострокові результати ПКВ і АКШ у хворих на НАА (Rav-Acha et al., 2007), а дані щодо ефективності цих методик наводили у вигляді випадків або невеликих серій. X. Wang et al. (2017) проведене дослідження довгострокових результатів пацієнтів із НАА і ураженням КА, яким виконано АКШ і стентування КА. Частота ОНКП упродовж 41 місяця спостереження (табл. 5) була значно вищою в осіб із НАА, яким проведено стентування, ніж у таких після АКШ ( $p<0,001$ ). Особливо це стосувалося пацієнтів, які перенесли реваскуляризацію в активній стадії НАА ( $p=0,001$ ), тоді як різниці між групами хворих, яким було виконано стентування КА і АКШ у неактивній стадії НАА, не виявлено ( $p=0,138$ ).

Крім того, результати дослідження показали, що у пацієнтів, яким виконали реваскуляризацію в активній стадії, частота ОНКП була значно нижчою при прийомі преднізолону, ніж без нього ( $p=0,028$ ), що може свідчити про ефективність препарату для зменшення їхнього розвитку. Таким чином, для хворих у активній стадії, яким необхідна невідкладна реваскуляризація, АКШ є ефективною стратегією, оскільки частота ОНКП при реваскуляризації в активній стадії у групі пацієнтів, яким виконане стентування КА, була значно вищою, ніж серед тих, хто переніс АКШ. Найбільш вражаючим висновком цього випробування є те, що стентування КА асоційоване з майже 10-разовим підвищенням ризику ОНКП порівняно з АКШ (Wang et al., 2017). Ці дані підтверджують результати дослідження, в межах якого впродовж періоду спостереження, що в середньому тривав 19 місяців, ОНКП відзначали у 52% пацієнтів із НАА після проведення імплантації елютинг-стентів (Wang et al., 2015). За даними випробування M. Soeiro Ade et al. (2013), 37,5% хворих виконали АКШ, 12,5% – імплантацію елютинг-стента, 25% – металевих стентів і 25% отримували фармакотерапію. Слід зазначити, що госпітальна смертність становила 25%. При подальшому спостереженні (в середньому упродовж 30 місяців) відзначали позитивні результати як медикamentозного, інтервенційного, так і хірургічного втручання.

У зв'язку з досягненнями в інтервенційній кардіології, імплантація елютинг-стентів є альтернативою АКШ (Furukawa et al., 2005; Wang et al., 2017). Автори зазначають, що цей метод реваскуляризації міокарда

є ефективним і безпечним (Cheng et al., 2011). При терапії уражень КА у пацієнтів із НАА, особливо тоді, коли АКШ не може бути виконано, воно не є методом вибору чи за необхідності відстроювання АКШ та лікування стенозу шунтів, показано імплантацію стентів (Cheng et al., 2011; Yang et al., 2017). У літературі наявні суперечливі дані щодо ефективності ПКВ. Так, дослідники зазначають, що імплантація елютинг-стентів є дієвою стратегією (Amir et al., 2006; Cheng et al., 2011; Wang et al., 2017), оскільки стеноз артерій при НАА спричинений запаленням стінки артерій внаслідок аутоімунних реакцій, проліферації неоінтими, тому їхня імплантація може зменшити частоту рестенозу порівняно з використанням металевих стентів (Furukawa et al., 2005; Kang et al., 2006; Sakai et al., 2006) завдяки імуносупресивній дії, локальному проти-запальному впливу та пригніченню проліферації клітин непосмугованих м'язів стінки артерій (Furukawa et al., 2005; Sakai et al., 2006; Yang et al., 2017). Результати випробувань показують, що імплантація елютинг-стентів пацієнтам із НАА сприяє кращим наслідкам, ніж металевих стентів. Так, відзначено зменшення частоти рестенозу і повторної реваскуляризації при застосуванні елютинг-стентів (Furukawa et al., 2005; Kang et al., 2006; Lee et al., 2010; Sakai et al., 2006; Wang et al., 2017), проте ці дослідження проводилися упродовж короткого періоду спостереження (Amir et al., 2006; Furukawa et al., 2005; Kang et al., 2006; Wang et al., 2017), а дані тривалого (протягом 4-5 років) обмежені (Lee et al., 2010). Однак рестеноз стентів залишається проблемою при НАА (Endo et al., 2003; Lee et al., 2011; Maksimowicz-McKinnon et al., 2007; Wang, Dang, 2015; Yang et al., 2017). Так, повідомляється про рестеноз металевих (Furukawa et al., 2005; Lee et al., 2010) та елютинг-стентів (Empen et al., 2017; Kuijer et al., 2015; Lee et al., 2011; Yokota et al., 2012). Окрім того, у дослідженнях не виявлено збільшення проміжку часу, вільного від подій, при використанні елютинг-стентів (Wang et al., 2017). Є дані щодо запобігання рестенозу призначенням ГК після імплантації елютинг-стентів (у зв'язку з рестенозом металевих) (Endo et al., 2003; Furukawa et al., 2005; Kang et al., 2006; Yokota et al., 2012).

У дослідженні ( $n=75$ ) 31 пацієнтові було проведено КГ (хворі зі стенокардією, ІМ або змінами на ЕКГ чи за даними ехокардіографії) та реваскуляризацію – імплантацію металевих чи елютинг-стентів або АКШ (ПКВ – 19, АКШ – 12). За час періоду спостереження, що у середньому становив

101 місяць, у групі хворих, яким виконали стентування, встановлено значно вищу частоту рестенозу (63,2%) порівняно з 25%, яким було виконано АКШ. Необхідно зазначити, що у цих двох групах хворих відзначали низький рівень прийому ГК (21,1 і 16,7% відповідно). Як видно з результатів дослідження, після стентування спостерігали високу частоту внутрішньостентового рестенозу, тому АКШ був кращою опцією лікування (Yang et al., 2017). Це підтверджують результати роботи, в якій проводили порівняння трьох стратегій терапії пацієнтів із НАА й ураженням КА (табл. 6). Окрім того, вищу смертність відзначено у пацієнтів, яким виконували реваскуляризацію з імплантацією стентів, ніж у тих, хто переніс АКШ (Sun et al., 2013).

Як видно із зазначеного вище, необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності елютинг-стентів у пацієнтів із НАА з метою отримання коротко- і довгострокових результатів. У майбутньому досягнення методів реваскуляризації можуть сприяти поліпшенню результатів ендovasкулярних процедур у таких хворих (Lee et al., 2010; Wang et al., 2017; Yang et al., 2017).

Всім пацієнтам, які проходять інтервенційні процедури, рекомендовано подвійну антиагрегантну терапію (аспірин і клопидогрель щоденно) упродовж 12 місяців після реваскуляризації (Yang et al., 2017).

Прогноз

Нині прогноз для осіб із НАА є кращим, що зумовлено поліпшенням виявлення цього захворювання завдяки вдосконаленню неінвазивних методів діагностики з візуалізацією та лікування (Ohigashi et al., 2012). Прогноз залежить від наявності прогресуючого запалення, тривалості ремісії та клінічних наслідків ураження судин, зокрема коронарних чи сонних артерій (Rav-Acha et al., 2007). Дослідження за участю 859 пацієнтів із НАА, проведеного в Японії, показало поліпшення прогнозу, з одного боку, але збільшення ймовірності потенційних ускладнень внаслідок атеросклерозу – з іншого, оскільки запалення судин є вагомим чинником його розвитку (Numano et al., 2000). Як було зазначено вище, ускладнення з боку серця, нирок та ЦНС є основними причинами захворюваності та смертності при НАА. Вони можуть бути фатальними у разі відсутності імуносупресивного лікування. Виявлення коморбідних ускладнень (АГ) та ранній початок імуносупресивної терапії може поліпшити виживаність без симптомів (Saab et al., 2009). Використання регресивного аналізу показало, що предикторами основних несприятливих подій у пацієнтів із НАА були активність захворювання (ВШ 10,577; 95% ДІ 2,351-47,582,  $p<0,002$ ) і стратегія реваскуляризації (ПКВ/АКШ: ВШ 9,854; 95% ДІ

2,183-44,472,  $p=0,003$ ) (Wang et al., 2017). Отже, важливо контролювати активність захворювання шляхом призначення відповідного імуносупресивного лікування до (або у разі невідкладної реваскуляризації – після) проведення реваскуляризації (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007). Моніторинг ускладнень і контроль активності хвороби можуть знижувати частоту ішемічних ускладнень при НАА (ІМ, інсульт) (Kim, Barra, 2018), а відсутність контролю асоційована з передчасною смертністю та значною захворюваністю (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007).

За даними дослідження M. Endo et al. (2003), виживаність без серцево-судинних подій (серцева смерть, повторні АКШ, ПКВ та ІМ) дорівнювала  $77,8\pm8,8\%$  за 5 років та  $72,6\pm9,6\%$  за 10 років. Актуарні показники виживаності становили  $86,5\pm7,3\%$  за 5 років і  $81,4\pm8,4\%$  за 10 років. Гірші наслідки відзначають за наявності таких ускладнень, як АГ, недостатність аортального клапану та аневризми, а також швидкопрогресуючого перебігу захворювання (Hassani, 2016). Це підтверджують результати роботи, за якими предикторами смертності були АГ, ІХС та аортальна недостатність; 2-, 5- і 10-річна виживаність осіб із НАА становила 92, 81 та 73% відповідно. У 26% випадків причиною смерті таких хворих були ІМ, хронічна ниркова недостатність, інсульт, ускладнення хірургічних втручань (Soto et al., 2008). Госпітальна смертність пацієнтів із НАА та стенозами КА, які перенесли хірургічне чи ендovasкулярне втручання, становила 8,7%, пізня смертність – 13% (Endo et al., 2003). За даними дослідження M.E. Soto et al. (2006), загальна смертність хворих становила 17%, у 46% випадків – внаслідок серцево-судинних причин, з яких у 9% причиною смерті був ІМ.

Висновки

НАА є захворюванням, що суттєво впливає на якість життя. Показники фізичного і психологічного компонентів здоров'я якості життя є гіршими, ніж при інших хронічних захворюваннях, пов'язаних із патологією периферичних артерій. Нижча якість життя спостерігається у пацієнтів із НАА порівняно зі здоровими особами ( $p<0,0001$ ). Єдиним фактором, що позитивно впливає як на фізичний, так і психологічний компоненти якості життя, є ремісія захворювання (Abularrage et al., 2008). Більш ніж дві третини хворих мали труднощі при повсякденній активності, а приблизно одна четверта були непрацездатними (Maksimowicz-McKinnon et al., 2007).

На закінчення варто зазначити, що дані досліджень показують: НАА не є рідкісним станом у молодих жінок із ГКС. До ознак, які можуть вказувати на НАА, належать відсутність класичних серцево-судинних ФР, підвищення вмісту гострофазових білків і наявність симптомів, які свідчать про оклюзію артерій (Cavalli et al., 2018). Встановити діагноз НАА допоможе проведення досліджень із візуалізацією судин (Endo et al., 2003; Mason, 2010; Soto et al., 2006).

Таким чином, НАА – це системний васкуліт, при якому уражаються аорта та її основні гілки. У патологічний процес можуть залучатися КА із розвитком стенокардії, інфаркту міокарда, порушення ритму і провідності серця, раптової смерті. Важлива рання діагностика НАА, що може бути складним завданням через неспецифічні симптоми на ранній стадії захворювання та асимптоматичний перебіг. За наявності стенокардії, ГКС, зокрема у молодих жінок, необхідно розглядати НАА як можливу причину їхнього розвитку, особливо при ослабленні/відсутності пульсу чи асиметричному АТ. Комплексна та мультидисциплінарна оцінка наявних симптомів чи ознак допоможе своєчасно встановити діагноз НАА і призначити відповідне медикаментозне та інтервенційне або хірургічне лікування, що, безумовно, поліпшить прогноз таких пацієнтів.



Табл. 5. Основні несприятливі кардіальні події у пацієнтів із НАА, яким проведено реваскуляризацію

| ОНКП                                            | Група АКШ (n=21)   | Група стентування КА (n=25) | p     |
|-------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------|
| Медіана часу між реваскуляризацією і ОНКП, міс. | 53,0 (31,0; 147,5) | 12,0 (6,5; 48,5)            | 0,001 |
| ОНКП, n (%)                                     | 2 (9,5)            | 13 (52,0)                   | 0,002 |
| ІМ, n (%)                                       | 0                  | 3 (12,0)                    | 0,297 |
| Реваскуляризація, n (%)                         | 2 (9,5)            | 13 (52,0)                   | 0,002 |
| Серцева смерть, n (%)                           | 0                  | 1 (4,0)                     | 1,000 |

Примітка: Адаптовано за Wang X. et al., 2017.

Табл. 6. Прогноз при застосуванні трьох методів лікування пацієнтів із НАА й ураженням КА

|                                | ПКВ     | АКШ     | Консервативне лікування |
|--------------------------------|---------|---------|-------------------------|
| Кількість пацієнтів            | 10      | 13      | 21                      |
| Тривалість спостереження, роки | 4,5±2,5 | 7,7±7,2 | 5,4±3,3                 |
| Смертність, n (%)              | 3 (30)  | 1 (7,7) | 4 (19)                  |
| Серцева смерть, n (%)          | 2 (20)  | 1 (7,7) | 4 (19)                  |

Примітка: Адаптовано за Sun T. et al., 2013.



# Комбіноване застосування антиагрегантів та антикоагулянтів

## Антиагреганти

### ААГ

#### Монотерапія

**АСК** Ацетилсаліцилова кислота

АСК слід призначати як препарат 1-ї лінії у межах антитромбоцитарної терапії, якщо пацієнт добре переносить його та не має протипоказань

**КЛО** Клопідогрель

**ПРА** Прасугрель

**ТІК** Тікагрелор

**Подвійна терапія**  
До подвійного антитромбоцитарного лікування може бути доданий інгібітор P2Y12-рецепторів

**Застосування комбінації нових інгібіторів P2Y12-рецепторів із пероральними антикоагулянтами пов'язане з підвищеним ризиком кровотеч, тому на даний час не рекомендоване**

## Пероральні антикоагулянти

### ПАК

#### ВАР

Варфарин

Варфарин є найчастіше використовуваним антикоагулянтом

#### НОВАК

**Нові оральні антикоагулянти** вважаються безпечною альтернативою варфарину, хоча існує невизначеність щодо ризиків та переваг, асоційованих із їхнім застосуванням

**АПІ** Апіксабан

**ДАБ** Дабігатран

**РИВ** Ривароксабан

**Пацієнтам слід призначати найнижчі затверджені дози ППАК при використанні у комбінації**

## Приклади клінічних сценаріїв

### 1 Серцево-судинні захворювання

#### Первинна профілактика

Антиагреганти не декларовані для первинної профілактики серцево-судинних захворювань. Проте є слабкі докази того, що АСК може мати певну користь для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та порушеннями функції нирок чи підвищеним ризиком ССЗ.

Якщо у пацієнта є терапевтичне показання до застосування ПАК, антиагрегант потрібно замінити на пероральний антикоагулянт

#### Вторинна профілактика

**ААГ** Антитромбоцитарна терапія рекомендована для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Якщо у пацієнта відзначається терапевтичне показання для застосування ПАК

При стабільній ішемічній хворобі серця рекомендоване проведення монотерапії ПАК замість використання антиагрегантів

У разі дуже високого ризику розвитку коронарних подій слід розглянути можливість додавання АСК або клопідогрелю до ПАК

### 2 Вади серця

Як правило, для пацієнтів, які мають гострий коронарний синдром та/або перенесли черезшкірне коронарне втручання, можна розглянути:

**4-6 міс**  
Потрійна терапія **АСК** + **АСК** + **ПАК**

**Завершити лікування ААГ тривалістю 12 міс**  
Подвійна терапія **ААГ** + **ПАК**

**Після 12 міс**  
Терапія, що рекомендована як вторинна профілактика ССЗ

Які комбінації препаратів слід застосовувати та тривалість лікування – залежить від ризику розвитку інсульту, кровотеч і клінічної ситуації

У пацієнтів із високим ризиком кровотеч рекомендоване використання металевих стентів на противагу стентам із лікарським покриттям, щоб скоротити подвійну антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію до 4 тижнів

### 3 Тромбоз глибоких вен (ТГВ)

**ААГ** + **ПАК** Пацієнтам із ТГВ, які отримують антитромбоцитарну терапію, слід призначати ПАК протягом як мінімум трьох місяців

У пацієнтів із середнім та високим ризиком виникнення кровотеч варто розглянути можливість припинення прийому усіх антиагрегантів на час лікування, якщо немає гострих показань (як-то нещодавня кардіальна подія)

### 4 Вади серця

**ААГ** + Варфарин рекомендований усім пацієнтам із вродженою вадою серця та фібриляцією передсердь

Клінічні дослідження ефективності НОВАК в осіб із вадою серця не проводилися

**ОАС** Пероральні антикоагулянти рекомендовані для використання упродовж всього життя пацієнтам із механічним протезом клапана серця

Особі із біопротезом клапана можуть не потребувати застосування пероральних антикоагулянтів після 3 місяців після встановлення

Додавання антиагреганта знижує ризик розвитку тромбозу клапана та артеріальної тромбоемболії але підвищує ризик виникнення масивних кровотеч



# Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



## Працює на результат

- Надійний контроль АТ<sup>1</sup>
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС<sup>1, 3</sup>
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН<sup>2</sup>
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН<sup>1, 2, 4</sup>



#### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

**Склад:** 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк KGaA, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна

інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості



# Рекомендації щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

**Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН ЗФВ ЛШ) – клінічний синдром, причинами якого зазвичай є ішемічна хвороба серця (ІХС), часто внаслідок інфаркту міокарда (ІМ), неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), клапанні вади та кардіоміопатії. Цей стан супроводжується низкою типових симптомів: задишкою, набряками, підвищеною стомлюваністю тощо. Основною метою лікування таких хворих є поліпшення клінічного стану, функціонування та якості життя, запобігання госпіталізаціям і зниження смертності. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій щодо ведення пацієнтів із цим захворюванням, розроблених фахівцями Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2019).**

Для всіх пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ (<40%) слід розглядати застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та β-блокаторів. Призначати слід спочатку один лікарський засіб, і шойно стан хворого стабілізується при терапії першим препаратом (зазвичай іАПФ), доцільно додати другий. Метою є досягнення цільової дози іАПФ та β-блокатора, за неможливості використовують максимальну стерпну дозу.

Особам із СН ЗФВ ЛШ, у яких, незважаючи на оптимальну терапію, симптоми не зникають, слід призначати антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон як лікарський засіб першої лінії. Жоден пацієнт не повинен отримувати три препарати, які блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), оскільки це зазвичай призводить до розвитку гіперкаліємії та порушення функції нирок. Безпеку й ефективність поєднання іАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) і АМР не визначено, тому їхнє одночасне використання не рекомендоване.

Моніторинг функції нирок має дуже важливу роль у веденні осіб із СН. Його потрібно проводити кожні шість місяців у стабільних пацієнтів і частіше, якщо відбуваються зміни у фармакотерапії та/або різке порушення стану хворого. При хронічній нирковій недостатності через підвищений ризик гіперкаліємії необхідний ретельний моніторинг відповіді на титрування дози медикаментів. Якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, доцільно розглянути призначення нижчих доз та/або повільніше титрування дози іАПФ чи БРА, АМР і дигоксину.

Тест на N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP) використовується для скринінгу пацієнтів (без ІМ) перед направленням на ехокардіографію (ЕхоКГ) за підозри на СН. У ситуації, коли дані

ЕхоКГ дають підставу припустити розвиток СН, необхідно виконати електрокардіографічне дослідження (ЕКГ), якщо його ще не було проведено, щоб визначити основну причину СН.

Сакубітріл/валсартан – варіант лікування, який застосовують згідно з рекомендаціями NICE (2016). Пацієнтам, які розпочинають терапію, слід припинити прийом іАПФ або БРА принаймні за 36 годин до її початку. Якщо стан хворого погіршується з нез'ясованої причини, проте був стабільним упродовж років при оптимальній фармакотерапії, необхідно звернутися до спеціаліста.

## Ключові рекомендації

### Клінічні дослідження та діагностика

У пацієнтів із підозрою на хронічну СН (ХСН) слід виконати низку основних тестів. Вибір досліджень відрізняється залежно від проявів симптомів, але зазвичай вони повинні включати:

- тест на NT-proBNP;
- ЕКГ;
- рентгенографічне обстеження грудної клітки;
- аналіз крові: функція нирок (електроліти, креатинін, рШКФ), розгорнутий загальний аналіз крові, дослідження функції щитоподібної залози, функціональні печінкові проби, вміст глікозильованого гемоглобіну (Hb<sub>A1c</sub>), ліпідів;
- загальний аналіз сечі;
- визначення максимальної швидкості видиху (пикфлоуметрія) або спірометрія;
- трансторакальну ЕхоКГ для виключення серйозної патології клапанів, оцінки систолічної функції ЛШ і виявлення внутрішньосерцевих шунтів.

Дані заходи стосуються лише пацієнтів із підтвердженням діагнозом СН.

### Моніторинг

Усі пацієнти із СН мають високий ризик ураження нирок і гіперкаліємії, що є наслідком поширених захворювань (наприклад, цукровий діабет),

медикаментозного лікування або самої СН. Моніторинг функції нирок дуже важливий при веденні таких пацієнтів. Так, оцінювання функції нирок необхідне при зміні медикаментозного лікування або різкому порушенні стану хворого. Терапія СН, особливо за використання комбінації іАПФ та АМР, пов'язана з гострим зниженням функції нирок та ризиком гіперкаліємії. Якщо стан пацієнта є клінічно стабільним за сталих доз препаратів, слід перевіряти функцію нирок кожні шість місяців. У разі інтеркурентних патологій, особливо за діареї та блювання, хворі мають проконсультуватися з лікарем загальної практики і призупинити використання іАПФ та АМР (зазвичай на 48 годин), перш ніж буде виконано аналіз крові або до поліпшення стану й можливості прийому рідини перорально.

Моніторинг (як мінімум протягом шести місяців для стабільних пацієнтів) повинен включати:

- клінічну оцінку функціональних можливостей, гідратації, серцевого ритму, когнітивного та аліментарного статусу;
- огляд лікарських засобів, зокрема потреби у змінах, наприклад припинення прийому блокаторів кальцієвих каналів (БКК) із негативним інотропним ефектом, як-то верапаміл, дилтіазем, а також ймовірних побічних реакцій;
- визначення вмісту сечовини та електролітів у сироватці крові, визначення рШКФ;
- огляд та консультацію кардіолога у пацієнтів, які не відповідають на лікування.

### Виписка пацієнта

Пацієнтів із СН, як правило, слід виписувати зі стаціонара лише тоді, коли їхній клінічний стан є стабільним, а план ведення оптимізований. Команда первинної медико-санітарної допомоги, хворий і доглядач мають бути ознайомлені з планом лікування.

### Підтримка пацієнтів та доглядачів

Ведення осіб із СН слід розглядати як спільну відповідальність пацієнта і медпрацівника. Якщо необхідно, доцільно звернутися по допомогу до медичної сестри, що спеціалізується на догляді пацієнтів із СН.

На рисунку 1 представлено алгоритм клінічних досліджень для діагностування СН.

Слід зважати, що ожиріння, африканське або афро-карибське сімейне походження, прийом діуретиків, іАПФ, β-блокаторів, антиретровірусних засобів або АМР можуть знизити рівень натрійуретичних пептидів у сироватці крові. Тому варто припинити прийом даних препаратів за три дні до тестування або продовжити лікування і провести ЕхоКГ.

На рисунку 2 представлено алгоритм ведення пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ.

### Фармакотерапія

Всім пацієнтам із СН ЗФВ ЛШ слід рекомендувати терапію іАПФ та β-блокаторами, схваленими для застосування при СН (навіть якщо симптоми не проявляються при використанні діуретика та іАПФ), але призначати препарати бажано послідовно. Зазвичай (але не обов'язково) спочатку застосовують іАПФ, але певні клінічні причини можуть зумовлювати призначення β-блокатора (наприклад, за необхідності додаткового антиангінального лікування).

На початку та упродовж терапії необхідний ретельний моніторинг. При хронічній нирковій недостатності через підвищений ризик гіперкаліємії потрібен контроль відповіді на титрування доз лікарських засобів. Якщо рШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, слід розглянути призначення препаратів у нижчих дозах та/або повільніше титрування дози іАПФ або БРА, АМР і дигоксину.

### Діуретики

Рутинне застосування діуретиків необхідне для полегшення застійних симптомів і запобігання затримці рідини у пацієнтів із СН. За потреби слід проводити висхідне/низхідне титрування перед початком використання подальших схем терапії при СН. Оптимальною вважається найнижча доза, ефективна для полегшення симптомів / застійних явищ. У таблиці 1 представлено особливості дозування діуретиків.

Важливо перевіряти функцію нирок і вміст електролітів у сироватці крові через 1-2 тижні від початку лікування і після кожного титрування дози; за досягнення стабільного стану – один раз на шість місяців.

У разі розвитку резистентності до терапії діуретиками (після призначення та оцінки спеціалістом) тіазидні та тіазидоподібні (метолазон) можна додавати до петльових для потужного синергічного діуретичного ефекту в пацієнтів, які не відповідають адекватно на збільшення дози петльових діуретиків. Комбіновану терапію має розпочинати й контролювати фахівець, а на етапі первинної медичної допомоги хворому

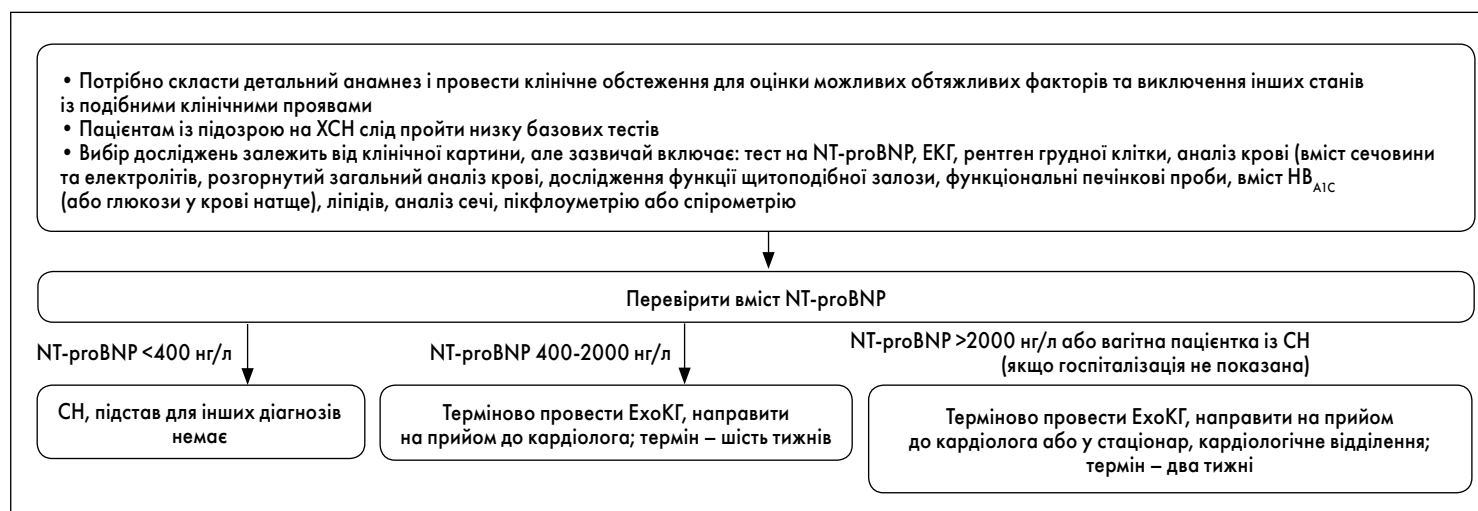


Рис. 1. Алгоритм клінічних досліджень для діагностування СН

Продовження на наступній стор.



### Початок на попередній стор.

зі стабілізованим клінічним та нирковим статусом надається постійний догляд. Таке лікування може бути ефективним і дозволяє уникнути потреби у госпіталізації, але пов'язане з певним ризиком.

### Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Терапію іАПФ слід починати у відповідних низьких дозах і здійснювати висхідне титрування на коротких інтервалах часу (наприклад, кожні два тижні) до досягнення максимальної стерпної або цільової дози. У таблиці 2 наведено початкові та цільові дози іАПФ.

Біохімічний аналіз крові (вміст сечовини, креатиніну й електролітів) слід проводити при ініціації лікування, через 1-2 тижні від початку і через 1-2 тижні після кожного збільшення дози. Моніторинг артеріального тиску (АТ) необхідний до і після кожного підвищення дози (NICE, 2018). Після досягнення стабільної дози слід повторити біохімічний аналіз крові для оцінки стану нирок через місяць, а потім продовжити відстежувати вміст сечовини й електролітів та побічні ефекти принаймні кожні шість місяців. Необхідність частішого спостереження залежить від клінічного стану, режиму лікування або супутніх захворювань.

Підвищення вмісту сечовини, креатиніну та калію може спостерігатися після початку терапії іАПФ. Досягнення концентрації креатиніну до такої, що на 50% більша від базової, або 266 мкмоль/л (залежно від того, що є меншим), прийнятне; нормальним є також підвищення рівня калію до <5,5 ммоль/л. Якщо збільшення концентрації креатиніну або калію є значнішим від зазначеного вище і зберігається, незважаючи на коригування доз супутніх лікарських засобів, наприклад припинення прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), препаратів калію або таких, що утримують калій (тріамтерен, амilorид, спіронолактон/еплеренон), а також за відсутності ознак застою крові, доцільно знизити дозу діуретика. Дозу іАПФ слід зменшити вдвічі, а вміст сечовини, креатиніну й електролітів – повторно перевірити протягом 1-2 тижнів.

У разі якщо рівень калію зростає до  $\geq 5,5$  ммоль/л або вміст креатиніну збільшується більш ніж на 100% чи перевищує 310 мкмоль/л, прийом іАПФ слід припинити. Концентрацію сечовини, креатиніну й електролітів крові слід регулярно і послідовно контролювати, доки рівні калію та креатиніну не стабілізуються.

### Блокатори рецепторів ангіотензину II

БРА можуть бути альтернативою іАПФ для пацієнтів із непереносимістю останніх (наприклад, через кашель). Якщо необхідно призначити БРА, препаратом вибору є кандесартан. Слід контролювати біохімічні показники функціонування нирок, побічні ефекти та АТ згідно з наведеними вище рекомендаціями щодо іАПФ. У таблиці 3 представлено початкові та стабільні дози БРА.

Комбіноване застосування лікарських засобів, що блокують РААС. Хоча Агентство з контролю за лікарськими засобами і виробами медичного призначення Великої Британії (MHRA, 2014) не рекомендує сумісне застосування препаратів із двох класів блокаторів РААС (включно з іАПФ, БРА та аліскіреном), у деяких пацієнтів із СН може виникнути потреба в терапії комбінацією іАПФ і БРА. Є докази на користь того, що переваги такого поєднання можуть переважати ризики (гіперкаліємія, гіпотензія,

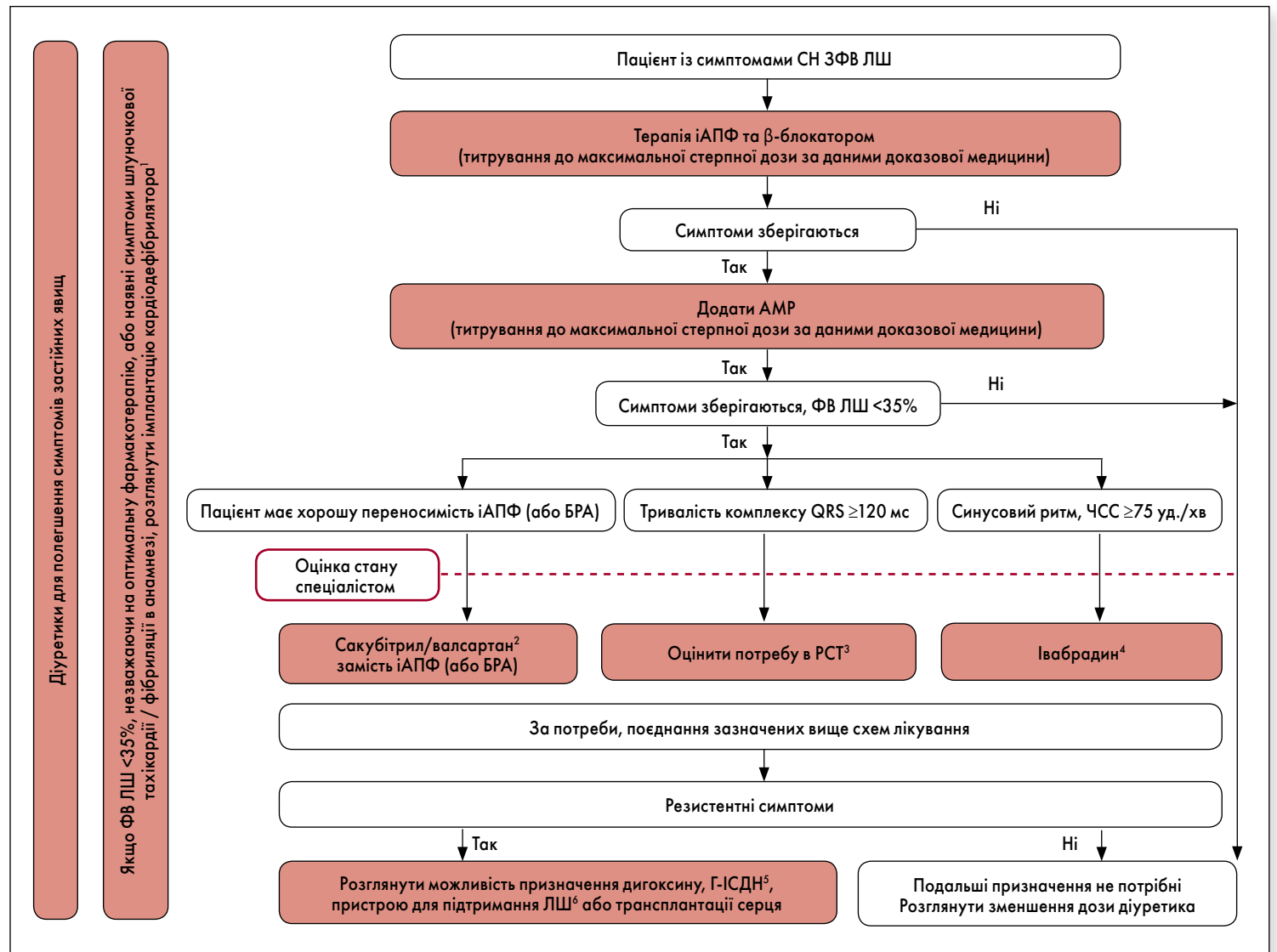


Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ

Примітки: <sup>1</sup> Відповідно до рекомендацій NICE (2014); <sup>2</sup> сакубітріл/валсартан для лікування ХСН згідно із NICE (2016); <sup>3</sup> розглянути потребу в ресинхронізувальній серцевій терапії відповідно до NICE (2014); <sup>4</sup> івабрадин для лікування ХСН згідно із NICE (2012); <sup>5</sup> гідралазин у поєднанні з ізосорбідом динітратом (особливо в осіб африканського або карибського походження із СН середнього та тяжкого ступеня).

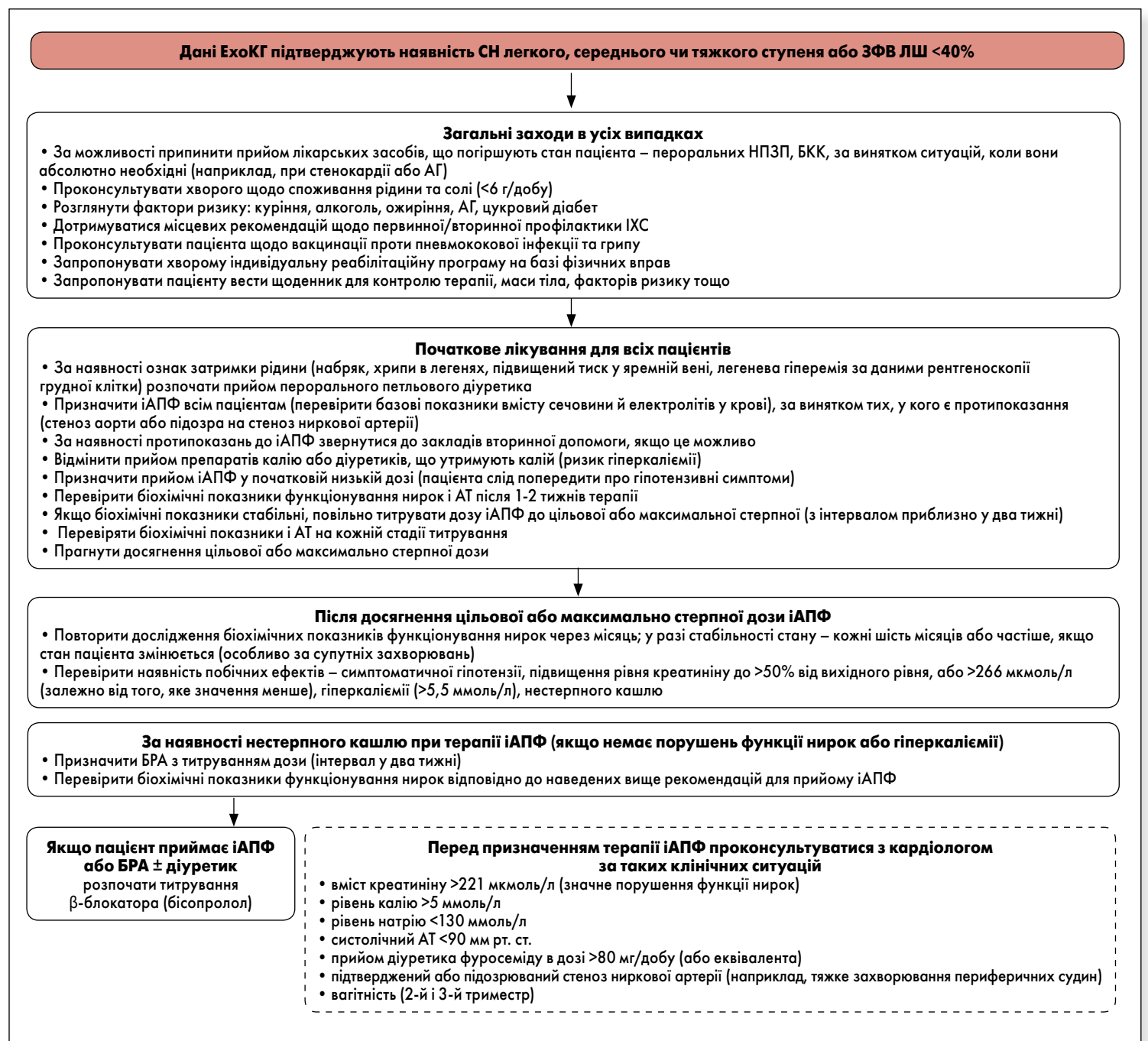


Рис. 3. Алгоритм лікування першої лінії у пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ

Примітки: Зазвичай (але не обов'язково) спочатку призначають іАПФ, але за певних клінічних причин можна застосовувати β-блокатор, наприклад, якщо необхідна додаткова антиангінальна терапія. Рішення слід приймати на основі клінічної оцінки.





# Перемагай з Корвазаном!

carvedilol



## РЕКОМЕНДОВАНИЙ ПРИ:

- АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ
- ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ
- ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

**Діюча речовина:** carvedilol; 1 таблетка містить карведилолу у перерахуванні на 100 % речовину 12,5 мг або 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори альфа- та бета-адренорецепторів. Код АТХ C07A G02. **Клінічні характеристики. Показання.** Есенціальна гіпертензія, хронічна стабільна стенокардія, хронічна серцева недостатність (додаткове лікування). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; серцева недостатність IV класу за класифікацією

NYHA, що вимагає внутрішньовенного введення інотропних засобів; атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор); виражена брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв); синдром слабкості синусового вузла (у тому числі синоатріальна блокада); бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом; виражені порушення функції печінки. **Побічні реакції.** З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення,

підвищена втомлюваність; депресія, порушення сну, парестезія, гіпестезія, вертиго. З боку серцево-судинної системи: ортостатична гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості — особливо на початку лікування, стенокардія, прискорене серцевиття, периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичні набряки, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності.

Р. П.: № UA/1371/01/02 від 27.06.2014 до 27.06.2019; № UA/1371/01/01 від 27.06.2014 до 27.06.2019.

1. Verza M, Ammendola S, Gambardella A, Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive elderly patients with carvedilol. Arch Gerontol Geriatr. 1996; 22 Suppl 1:143-7.

2. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial, P. A. Poole-Wilson, K. Swedberg, THE LANCET; Vol 362, July 5, 2003.

3. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. Am Heart J. 2001 Jun;141 (6): 899-907.

Всі зображення носять виключно інформаційний характер про властивості ЛЗ та не мають на увазі наявність нагород/медалей. Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Корвазан®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 16.05.2019.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей





Початок на стор. 41

порушення функції нирок) для певної групи осіб із СН, яким не підходять інші види лікування.

Блокатор РААС кандесартан схвалений як засіб додаткової до іАПФ терапії в осіб із симптоматичною СН, для яких така комбінація є необхідною. Використання потрібної комбінації іАПФ, β-блокатора та БРА можна розглянути для пацієнтів зі стійкими симптомами; призначає її лише кардіолог. Застосування комбінації іАПФ + БРА + АМР не рекомендоване. На рисунку 3 представлено алгоритм лікування першої лінії пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ.

### Бета-блокатори

Бета-блокатори, схвалені для застосування при СН, слід призначати пацієнтам із симптоматичною СН ЗФВ ЛШ після діуретика та, зазвичай, іАПФ (навіть за безсимптомного перебігу при терапії діуретиками та іАПФ). Терапію β-блокатором при СН варто розпочинати за принципом «start low, go slow» (починати з низьких доз і повільно їх підвищувати), з оцінкою частоти серцевих скорочень (ЧСС), АТ та клінічного стану після кожного титрування. Пацієнтам із СН, що розвинулася внаслідок систолічної дисфункції ЛШ, та які вже приймають β-блокатор через супутнє захворювання (наприклад, стенокардія, АГ), потрібно продовжувати терапію даним препаратом. Крім того, слід оцінювати

ЧСС і клінічний стан (симптоми, особливо ознаки застійних явищ, масу тіла) після початку прийому та при кожному титруванні дози, визначати АТ до і після збільшення дози. У таблиці 4 представлено початкові та цільові дози β-блокаторів.

За наявності низької ЧСС (<50 уд./хв) і якщо симптоми стають тяжчими, потрібно розглянути застосування дигоксину, аміодарону, дилтіазему і верапамілу (останні два, як правило, протипоказані при СН). Також слід вдвічі зменшити дозу β-блокатора, а за серйозного погіршення стану — припинити прийом (така ситуація рідкісна) і переглянути необхідність терапії іншими препаратами. Альтернативним варіантом лікування після консультації кардіолога є івабрадин (NICE, 2012). Крім того, для виключення блокади важливо оцінити дані ЕКГ.

### Терапія бісопрололом у пацієнтів із СН

Призначати бісопролол доцільно за таких умов:

- пацієнт страждає на стабільну ХСН протягом останніх шести тижнів та отримує переважно незмінну базову терапію останні два тижні;
- хворий повинен зазвичай отримувати іАПФ в оптимальній дозі (або БРА, якщо має непереносимість іАПФ);
- пацієнт не повинен мати жодних абсолютних протипоказань до застосування бісопрололу, як-от:

- гостра СН або епізоди декомпенсованої СН, що потребують внутрішньовенної інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня (без кардіостимулятора);
- синдром тахі-брадикардії;
- синоатріальна блокада;
- симптоматична/тяжка брадикардія при <60 уд./хв до початку терапії;
- симптоматична/тяжка гіпотензія (систолічний АТ <90 мм рт. ст.);
- тяжка бронхіальна астма;
- пізні стадії оклюзійної хвороби периферичних артерій і синдрому Рейно;
- нелікована феохромоцитома;
- метаболічний ацидоз.

Деякі з наведених протипоказань можуть бути відносними, наприклад, NICE рекомендує призначати селективний β-блокатор хворим на ХОЗЛ без зворотного розвитку. У таблиці 5 наведено схему титрування дози бісопрололу.

В інструкції для застосування препарату зазначено, що після початку лікування та збільшення дози рекомендовано спостерігати за станом пацієнтів протягом чотирьох годин (АТ, ЧСС, ознаки погіршення СН). На місцевому рівні це не вважається за необхідне, і повернення додому під нагляд відповідальної попередженої дорослої особи буде більш ніж достатньо.

Зміна дози при переході від однієї стадії титрування до наступної має бути мінімальною на цих інтервалах, навіть якщо це займає більше часу. Побічні явища можуть перешкоджати пацієнтам у досягненні максимальної рекомендованої дози, але приймати бісопролол принаймні в будь-якій дозі краще, ніж не приймати зовсім.

Якщо пацієнт скаржиться на посилення задишки, слід тимчасово припинити титрування та залишити дозу бісопрололу незмінною. Проте варто збільшити дозу діуретика та спостерігати за станом хворого ще протягом двох тижнів. Якщо прояви задишки зменшилися до попереднього рівня, титрування доцільно відновити. За необхідності дозу сечогінного засобу можна зменшити. Альтернативною стратегією при задишці є тимчасове зниження дози бісопрололу і подовження інтервалів між наступними підвищеннями, якщо її прояви при цьому зменшуються.

Не слід надалі збільшувати дозу бісопрололу без консультації кардіолога, якщо пульс (або верхівковий поштовх при фібриляції передсердь) знижується до рівня <50 уд./хв та/або систолічний АТ становить <90 мм рт. ст. Також не рекомендується різко припиняти лікування бісопрололом, оскільки ймовірно тимчасове погіршення проявів СН. У пацієнтів з ІХС раптова відміна β-блокатора може призвести до нападу стенокардії або ІМ. Якщо необхідно припинити прийом, дозу слід поступово зменшувати, розділяючи її навіпіл шотижня.

Показаннями для припинення терапії бісопрололом є:

- тяжка симптоматична гіпотензія;
- гострий набряк легенів;
- кардіогенний шок;
- тяжка симптоматична брадикардія;
- атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня.

### Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Пацієнтам із СН ЗФВ ЛШ, у яких залишаються симптоми незважаючи на оптимальну терапію, слід призначати спіронолактон у дозі від 12,5 або 25 мг/добу через день до 25-50 мг/добу. Цільова доза залежить від симптомів і стабільності біохімічних

показників. Якщо спіронолактон не підходить (зазвичай чоловікам <50 років через ризик гінекомастії), можна застосовувати еплеренон (початкова доза — 25 мг/добу з титруванням до цільової 50 мг/добу, зазвичай упродовж чотирьох тижнів). Пацієнти із СН, які приймають спіронолактон, повинні контролювати рівень калію та креатиніну в крові з метою виявлення ознак гіперкаліємії та/або погіршення функції нирок. За значної гіперкаліємії дозу спіронолактону слід зменшити вдвічі і перевірити біохімічні показники. Не рекомендовано призначати одночасно іАПФ + БРА + АМР.

### Практичні рекомендації щодо призначення препаратів

1. Переносимість препаратів із прогностичною перевагою, особливо іАПФ, погіршується за зменшення волеї через надмірний діурез. Часто необхідно знизити дозу діуретика, щоб «звільнити місце» для іАПФ, β-блокатора і АМР (альдостерону).

2. При СН систолічний АТ 90 мм рт. ст. часто нормально переноситься. Немає необхідності знижувати дози препаратів, якщо пацієнт не скаржиться на пов'язані з цим симптоми. Якщо є потреба у зменшенні доз, спочатку слід розглянути можливість зниження дози діуретика.

3. Якщо гіпотонія є проблемою, слід відмінити препарати, які знижують АТ, але не впливають на лікування СН, наприклад БКК, α-блокатори.

4. Потрібно відмінити БКК із негативним інотропним ефектом (дилтіазем, верапаміл), якщо це можливо, оскільки вони асоційовані зі зменшенням виживаності. Дигідропіридини тривалої дії (амлодипін, фелодипін) мають нейтральний вплив на смертність при СН.

5. Варто прагнути до досягнення цільових доз іАПФ і β-блокатора, але дотримуватися принципу «дещо краще, ніж зовсім нічого, а потроху обох — краще, ніж багато одного з них і нічого іншого».

6. Кашель є частим симптомом при СН. У деяких пацієнтів його викликають іАПФ. Ефект іАПФ щодо виживаності значніший, ніж у БРА. Не слід відмінити іАПФ, поки немає абсолютної впевненості, що саме цей препарат викликає кашель.

7. іАПФ не протипоказані при нирковій недостатності. Вони не рекомендовані, якщо наявність реноваскулярного захворювання призводить до зниження функції нирок (збільшення вмісту креатиніну >50%) з початком терапії іАПФ. Слід перевірити вміст сечовини й електролітів у крові через тиждень після початку прийому іАПФ. За вже наявної ниркової недостатності важливо перевіряти ці показники раніше й частіше. Варто бути уважними щодо розвитку гіперкаліємії (>5,5 ммоль/л).

8. Бета-блокатори зазвичай добре переносяться при ХОЗЛ. За СН і ХОЗЛ періодично наявні хрипи у легенях. Не слід відмінити прийом β-блокатора, якщо немає абсолютної впевненості, що саме він викликає бронхоспазм.

9. Титрування дози іАПФ часто може відбуватися швидше, ніж рекомендовано. Дозу β-блокатора завжди слід збільшувати повільно. Іноді необхідно залишати її на одному рівні набагато довше, ніж протягом запропонованих двох тижнів перед збільшенням дози. Інколи полегшення симптомів при терапії β-блокатором є негайним, а іноді необхідно переконувати пацієнта, що можливе тимчасове погіршення стану, перш ніж самопочуття поліпшиться.

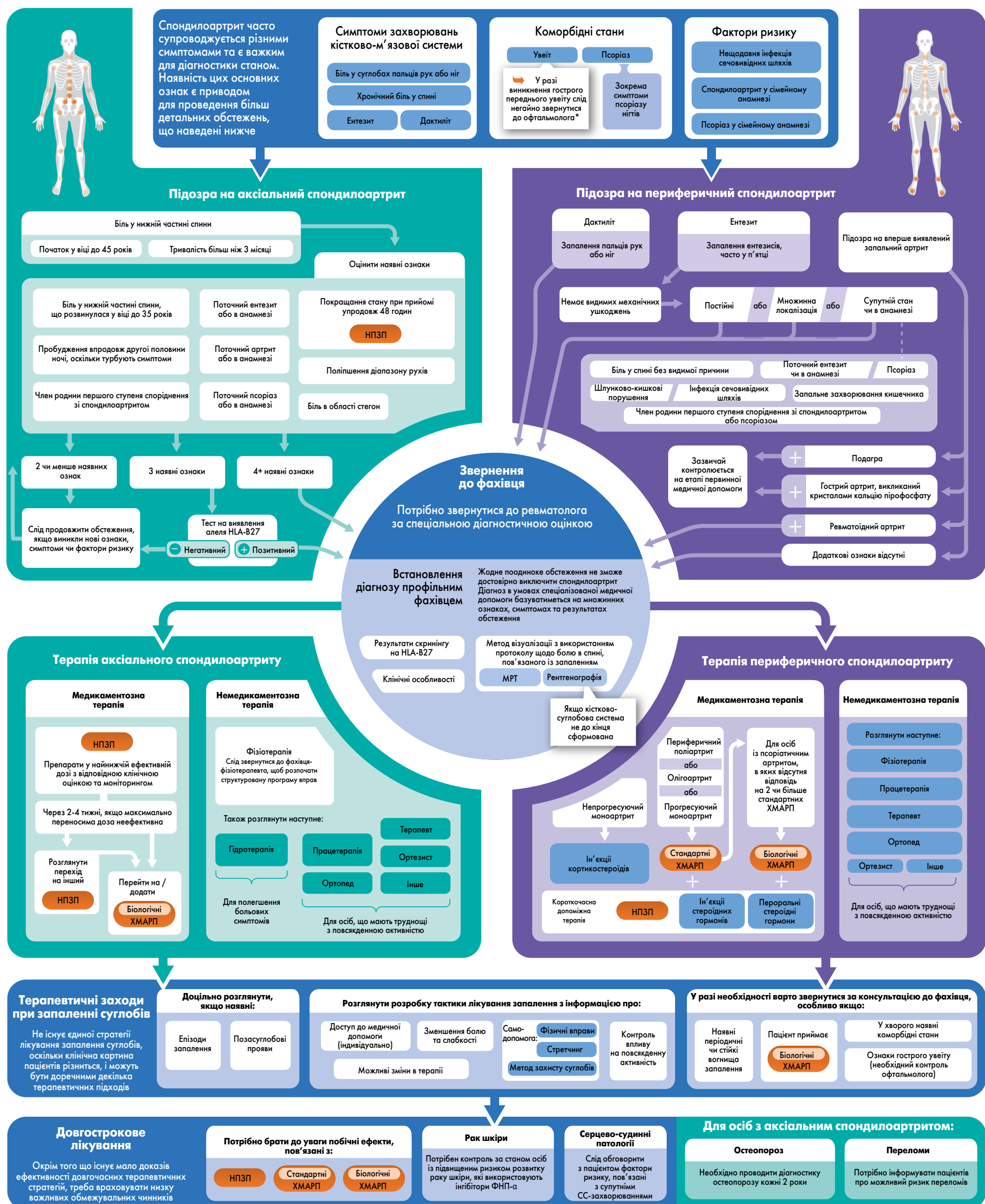
Підготувала **Наталія Купко**

Повний текст документа читайте на сайті [www.nhs.uk](http://www.nhs.uk)





## Діагностика та лікування спондилоартриту: рекомендації NICE



Примітки: NICE – Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ХМАРП – хворобо-модифікувальні антиревматичні препарати; \* лікар-офтальмолог може направити пацієнта безпосередньо до ревматолога відповідно до алгоритму DUET (див. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205358>).

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті <http://bmj.co/spond>



Г. Сімоний, Метаболічний центр, Навчальна клініка Університету св. Емерика, м. Будапешт, Угорщина

# Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ) у пацієнтів із гіпертензією та діабетом

**Поширеність цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати в усьому світі, зокрема в Угорщині. Захворюваність і смертність серед пацієнтів із ЦД приблизно в чотири рази вищі порівняно із загальною популяцією. ЦД часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ). У Фрамінгемському дослідженні АГ зустрічалася у 1,5 рази частіше в осіб із ЦД порівняно з популяцією без діабету. Згідно з Угорським реєстром гіпертензії, 80% пацієнтів із ЦД мають підвищений артеріальний тиск (АТ). У дослідженні UKPDS після восьми років спостереження було продемонстровано, що в учасників із ЦД 2-го типу більш інтенсивний контроль АТ (144/82 vs 154/87 мм рт. ст.) знижує ризик інсульту на 44%, мікросудинних ускладнень – на 37%, ускладнень ЦД – на 24% і смерті від ЦД – на 32%.**

Сучасна настанова Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC) рекомендує цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст. У пацієнтів із АГ і ЦД фармакотерапію слід починати з комбінації двох антигіпертензивних препаратів, які діють протягом 24 год. Прийом ліків 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів до лікування і зменшує добові коливання АТ. Ці позитивні ефекти посилюються в разі застосування фіксованих комбінацій.

У підгрупі пацієнтів із ЦД – учасників дослідження HOPE – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл знижував кумулятивний ризик кардіоваскулярних подій на 25%, зокрема інфаркту міокарда – на 22% й інсульту – на 25%. Крім того, лікування раміприлом асоціювалося зі зменшенням розвитку нефропатії на 24% і ретинопатії, що потребувала лазеротерапії, – на 22%.

Комбінація іАПФ і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) протягом багатьох років успішно застосовується в антигіпертензивній терапії. БКК проявляють легкий діуретичний ефект, підвищуючи активність симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). іАПФ зменшують ці ефекти, а також попереджають набряк гомілки – побічне явище дигідропіридинової БКК. Обидва класи препаратів є метаболічно нейтральними і не викликають побічних реакцій із боку центральної нервової системи.

В угорському проспективному дослідженні ІV фази RAMONA оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну в різних дозах у раніше лікованих пацієнтів з легкою або середньої тяжкості АГ (n=6423), які не досягли цільового рівня АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. На завершальному етапі дослідження середній АТ

(157/91 мм рт. ст. на момент включення) знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. Завдяки лікуванню фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну 52,4% пацієнтів досягли цільового АТ. Враховуючи тісний взаємозв'язок між АГ і ЦД, було окремо проаналізовано ефективність, безпеку і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну, а також метаболічні параметри в підгрупі пацієнтів – учасників дослідження RAMONA, які мали супутній ЦД.

## Методи

### Популяція дослідження і збір даних

У дослідження RAMONA включали пацієнтів віком ≥18 років з легкою або середньої тяжкості АГ, яким не вдалося досягти цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди; низький комплаєнс; гіперчутливість до досліджуваних препаратів; вторинна АГ; вагітність; зловживання наркотиками; нові захворювання з низькою очікуваною тривалістю життя; погано контрольований ЦД; значні лабораторні відхилення (зокрема, гіперкаліємія); інші протипоказання до призначення раміприлу або амлодипіну. Дослідження було проведене відповідно до стандартів Гельсінської декларації і схвалене локальним комітетом з етики.

### Вимірювання АТ і лабораторні тести

Протягом 4 міс спостереження пацієнти здійснювали 3 візити у клініку (у 1-й день – візит 1; через 1 міс – візит 2; через 4 міс – візит 3), під час яких вимірювали АТ за допомогою валідованих сфігмоманометрів (два вимірювання з інтервалом 2 хв). Кожен пацієнт отримував 1 з 4 фіксованих комбінацій раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ, Egis, Угорщина; 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг

відповідно) залежно від вихідних рівнів АТ і з можливою титрацією дози за рішенням лікаря.

Лабораторні параметри (загальний аналіз крові з формулою, аналіз сечі, показники ниркової та печінкової функції, електроліти, глюкозу крові, холестерин сироватки, сечову кислоту, тригліцериди, креатинкіназу) визначали на візитах 1 і 3.

## Статистичний аналіз

Вихідні характеристики наведені у вигляді середніх ± стандартне відхилення для безперервних змінних і числових значень (відсотків) для категорійних змінних. Усі дані аналізувала незалежна статистична компанія Web2 Research Kft. (Будапешт, Угорщина) із застосуванням програмного забезпечення SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., США). Різницю вважали статистично значимою при p<0,05.

## Результати

### Вихідні характеристики

Загалом у дослідженні RAMONA взяли участь 9169 пацієнтів, із них 6423 повністю завершили спостереження. Із цих хворих 1276 (19,9%) мали ЦД. Середній вік пацієнтів із ЦД становив 64,2±10,0 років, чоловіків було 707 (55,4%). На момент включення індекс маси тіла (ІМТ) був 30,1±5,1 кг/м², АТ – 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. Тривалість АГ склала 12,7±8,4 року. До початку лікування раміприлом/амлодипіном легку АГ мали 514 (40,3%) хворих, АГ середньої тяжкості – 762 (59,7%).

Серед 1276 пацієнтів із ЦД у 1255 (98,4%) були наявні додаткові фактори кардіоваскулярного ризику, зокрема дисліпідемія – у 1077 хворих (84,4%), вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років) – у 826 (64,7%), ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²) – у 586 (45,9%), куріння – у 298 (23,4%),

## Довідка «ЗУ»

Угорське проспективне дослідження RAMONA, в якому вивчали фіксовану комбінацію раміприлу та амлодипіну виробництва компанії Egis, представлено у даному матеріалі, є добре відомим та актуальним сьогодні.

Так, відповідно до нових рекомендацій ESC/ESH (2018) із ведення осіб з АГ, доцільним є застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів як стартової терапії АГ у переважній більшості хворих. Це пов'язано з тим фактом, що більшість пацієнтів з АГ (≥75%) не досягають цільових показників АТ на тлі прийому одного препарату, а призначення великої кількості лікарських засобів знижує прихильність хворого до лікування (Weber et al., 2018).

Слід зазначити, що тими ж європейськими рекомендаціями задекларовано первинний цільовий рівень АТ <140/90 мм рт. ст. у всіх осіб із АГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Якщо лікування добре переноситься, терапевтична мета – зниження АТ до ≤130/80 мм рт. ст. у більшості осіб із АГ (клас рекомендацій I, урівень доказовості A). Цільовий показник діастолічного АТ <80 мм рт. ст. повинен бути досягнутий у всіх пацієнтів з АГ незалежно від рівня й ризику супутніх захворювань (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B).

Водночас у діючих в США рекомендаціях чітко визначено доцільність поєднаного застосування антигіпертензивних препаратів у осіб із АГ 2-го ступеня: при систолічному АТ ≥160 мм рт. ст. та/або діастолічному АТ ≥100 мм рт. ст.

Серед препаратів першої лінії для ефективного контролю АТ у найавторитетніших настановах залишаються блокатори РААС, а також БКК, з-поміж яких найбільш дослідженим є амлодипін.

| Табл. 1. Антигіпертензивні препарати, які пацієнти з АГ і ЦД (n=1276) отримували до включення у дослідження |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Препарати                                                                                                   | n (%)      |
| Бета-блокатори                                                                                              | 757 (59,3) |
| Діуретики                                                                                                   | 409 (31,3) |
| БРА                                                                                                         | 156 (12,2) |
| іАПФ                                                                                                        | 798 (36,2) |
| α <sub>1</sub> -агоністи                                                                                    | 98 (7,7)   |
| БКК                                                                                                         | 588 (46,1) |
| Препарати центральної дії                                                                                   | 111 (6,6)  |
| Примітка: БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.                                                       |            |

| Табл. 2. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами |                |                |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Раміприл/амлодипін                                                                    | Візит 1, n (%) | Візит 2, n (%) | Візит 3, n (%) |
| 5/5 мг                                                                                | 502 (39,3)     | 372 (29,2)     | 358 (28,1)     |
| 5/10 мг                                                                               | 72 (5,6)       | 67 (5,3)       | 66 (5,2)       |
| 10/5 мг                                                                               | 338 (26,5)     | 381 (29,9)     | 374 (29,3)     |
| 10/10 мг                                                                              | 364 (28,5)     | 456 (35,7)     | 478 (37,5)     |

| Табл. 3. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на візитах 2 і 3 |                |                |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------|
| Раміприл/амлодипін                                                                                                              | Візит 2, n (%) | Візит 3, n (%) | p       |
| Всі дози                                                                                                                        | 412 (32,3)     | 891 (69,8)     | <0,0001 |
| 5/5 мг                                                                                                                          | 150 (11,8)     | 278 (21,8)     | <0,0001 |
| 5/10 мг                                                                                                                         | 23 (1,8)       | 44 (3,4)       | <0,0001 |
| 10/5 мг                                                                                                                         | 120 (9,4)      | 261 (20,5)     | <0,0001 |
| 10/10 мг                                                                                                                        | 119 (9,3)      | 308 (24,1)     | <0,0001 |



сімейний анамнез (ранній гострий інфаркт міокарда) – у 277 (21,7%) і гіперурикемія – у 269 (21,1%). Ураження органів-мішеней мали 622 (48,7%) пацієнтів, зокрема гіпертрофію лівого шлуночка – 415 (32,5%), атеросклероз сонних артерій – 285 (22,3%), підвищений рівень креатиніну сироватки – 71 (5,6%), мікроальбумінурію – 117 (9,2%), швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – 106 (8,3%).

#### Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну

Після 4 міс лікування (візит 3) цільового АТ (первинна кінцева точка) було досягнуто у 891 (69,8%) пацієнта. Раніше ці хворі мали неконтрольований АТ, незважаючи на прийом різноманітних антигіпертензивних препаратів (β-блокаторів, БКК, діуретиків тощо) (табл. 1). У таблиці 2 наведено дози раміприлу/амлодипіну, які отримували пацієнти.

АТ знизився зі 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9/ 79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. (візит 3), що відповідало значному зниженню на 16,6/12,3% (p<0,0001). На візитах 2 і 3 цільового АТ досягли 32,3 і 69,8% пацієнтів відповідно (p<0,0001), при цьому вірогідність досягнення цільового АТ була дозозалежною. На візиті 3 цільовий АТ відзначався у 24,1; 21,8; 20,5 і 1,8% хворих, які отримували раміприл/амлодипін 10/10, 5/5, 10/5 і 5/10 мг відповідно (табл. 3). Зниження АТ супроводжувалося змінами частоти серцевих скорочень. Цей показник знизився зі 78,0±8,5 уд./хв (візит 1) до 72,9±6,0 уд./хв (візит 3), що відповідало значному зниженню на 5,1±7,5 уд./хв (p<0,0001).

Як вторинні кінцеві точки в дослідженні визначалися безпека і метаболічні ефекти лікування фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну в підгрупі пацієнтів із ЦД. Стосовно ліпідного статусу: рівень загального холестерину знизився з 5,5±1,13 (візит 1) до 5,2±0,95 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), холестерин ліпопротеїнів низької щільності – з 3,2±0,93 до 3,0±0,77 ммоль/л (p<0,0001), тригліцеридів – з 2,2±1,14 до 2,0±1,97 ммоль/л (p<0,0001), при цьому концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищилася з 1,3±0,42 до 1,35±0,3 ммоль/л (p=0,0001). Рівень глюкози крові натще знизився з 7,2±1,88 (візит 1) до 6,7±1,38 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), рівень HbA1C – з 7,9±1,78 до 7,6±1,83% (p<0,0001). Інші лабораторні параметри суттєво не змінювались. В усіх застосованих дозах фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну добре переносилась, побічні реакції не спостерігались.

#### Обговорення

У 4-місячному проспективному спостережному клінічному дослідженні IV фази пацієнтів з АГ і ЦД фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну значно знизила АТ і покращила інші фактори кардіоваскулярного ризику. У хворих, які раніше отримували антигіпертензивну терапію, але не досягали цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.), перехід на фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну забезпечив зниження АТ у середньому на 26,6/1,7 мм рт. ст. і загальний контроль АТ 69,8%. Значне зниження АТ відзначалось вже після одного місяця прийому фіксованої комбінації. Це дуже важливо, оскільки в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що частота відповіді після одного місяця лікування є предиктором зниження віддаленого ризику кардіоваскулярних подій і покращення виживаності в пацієнтів з АГ і ЦД.

Результати дослідження свідчать, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну може мати значні довгострокові переваги стосовно майбутніх кардіоваскулярних подій. Слід наголосити, що зафіксований показник досягнення цільового АТ можна ще покращити шляхом призначення максимальних доз раміприлу й амлодипіну в складі фіксованої комбінації (10/10 мг), оскільки цю дозу на візиті 3 отримували лише 37,5% пацієнтів.

Після 4 міс лікування покращились усі ліпідні параметри, що також є важливим у пацієнтів з АГ і ЦД. Крім того, спостерігалися сприятливі зміни вуглеводного метаболізму, про що свідчило помірне, але статистично значиме зниження рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Протягом 4 міс терапії жодних побічних ефектів не зареєстровано.

У схожому 18-місячному проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні АТАR, виконаному в Бразилії, Miranda і співавт. (2008) вивчали ефективність і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну. Пацієнтам з есенціальною АГ 1-ї або 2-ї стадії призначали раміприл/амлодипін по 2,5/2,5 мг або монотерапію амлодипіном у дозі 2,5 мг із подальшою титрацією до 5/5 → 10/10 мг (раміприл/амлодипін) або 5 → 10 мг (амлодипін) залежно від рівня АТ. У цьому дослідженні середні рівні АТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були значно нижчими в пацієнтів, які використовували фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну, порівняно з хворими, що отримували монотерапію амлодипіном.

Сучасні рекомендації ESH/ESC наголошують на важливості інгібування активності РААС у лікуванні первинної АГ. Нещодавній метааналіз показав, що в пацієнтів із ЦД іАПФ знижують загальну, кардіоваскулярну смертність і частоту великих кардіоваскулярних подій, при цьому БРА не чинять позитивного впливу на такі кінцеві точки. Отже, іАПФ слід вважати першою лінією терапії для зменшення захворюваності та смертності в цій популяції. Комбінація іАПФ із БКК дозволяє отримати синергічні антигіпертензивні ефекти і мінімізувати вірогідність побічних реакцій (зокрема, периферичних

набряків, властивих дигідропіридиновим БКК). В антигіпертензивній гілці дослідження ASCOT (ASCOT-BPLA) комбінація іАПФ і БКК була більш ефективною у зниженні ризику смерті та великих кардіоваскулярних подій порівняно із традиційною терапією β-блокатором і тiazидним діуретиком.

Важливою перевагою проведеного дослідження є те, що докази ефективності й безпеки фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну були отримані в умовах реальної клінічної практики.

Таким чином, у пацієнтів з АГ і ЦД із високим кардіоваскулярним ризиком, які не досягали цільового АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії багатьма класами препаратів, фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ, Egis) є високоефективною, добре переноситься і має додаткові сприятливі метаболічні ефекти.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. // Chin Med J (Engl). 2016; 129 (10): 1224-1228.

Переклав з англ. Олексій Терещенко





## Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень\*

### Хартил®

РАМІПРИЛ



### Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



**Хартил®. Показання:** артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та не-діабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда; зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія\*\*. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

**Хартил® АМ. Показання:** лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін\*\*. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

\*Інструкція для медичного застосування.  
 \*\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

**Контакти представника виробника в Україні:**  
 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
 Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





# Базисна терапія остеоартрозу: переваги хондроїтину та глюкозаміну

**В оновлених рекомендаціях Європейського товариства із клінічних та економічних аспектів остеопорозу й остеоартриту (ESCEO) бачимо обережний підхід до прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при остеоартрозі (ОА). Також очевидний акцент на застосуванні в межах базисної медикаментозної терапії безпечніших модифікувальних засобів уповільненої дії (SYSADOA), насамперед хондроїтину та глюкозаміну. Комбінація цих сполук при тривалому використанні не тільки чинить знеболювальну дію та покращує функції суглобів, але й має хондропротекторний ефект, уповільнюючи прогресування ОА.**

ОА — це група захворювань різної етіології, але з однаковими біологічними, морфологічними та клінічними наслідками, а також одна з основних причин болю, втрати працездатності й інвалідизації у світі. ОА характеризують як результат дії біологічних і механічних факторів, що порушують баланс між процесами деградації та синтезу позаклітинного матриксу суглобового хряща й субхондральної кістки (Creamer P., Hochberg M.C., 1997).

За різними оцінками, поширеність ОА серед населення коливається від 3 до 12%. ОА окремих суглобів (коліна, стегна, руки) демонструє поступове збільшення частоти з віком. За даними ВООЗ, близько 10% чоловіків та 18% жінок після 60 років страждають на ОА колінного суглоба, з них 80% мають обмежену рухливість, а 25% не здатні виконувати повсякденні справи. Проте слід зазначити, що точну статистику відносно захворюваності та поширеності ОА важко визначити, адже клінічний синдром ОА не завжди відповідає структурним змінам суглобів, які встановлюються рентгенологічно (Bortoluzzi A. et al., 2018). В Україні, за даними державної статистичної звітності МОЗ, поширеність маніфестного ОА становить близько 3%.

## Агресивний катаболізм хряща на тлі хронічного запалення

Основними симптомами маніфестного ОА є біль у суглобі, обмеженість рухів, ранкова скутість до 30 хвилин, крепітація в суглобах при рухах, болісність при пальпації, дефігурація та деформація суглоба, нестійкість/нестабільність суглоба, порушення його функції. Найчастіше ОА вражає кульшовий (коксартроз) і колінний суглоб (гонартроз), суглоби кисті (міжфалангові, зап'ястно-п'ястний I пальця). Зустрічається також генералізована форма ОА, яка характеризується ураженням  $\geq 3$  суглобів або їхніх груп. Фактори ризику розвитку ОА включають вік, жіночу стать, зайву вагу, хірургічні втручання на суглобах, їхнє пошкодження (травми, професійна діяльність тощо), зниження рівня статевих гормонів у жінок, дисплазію (для кульшових суглобів), м'язову слабкість, генетичну схильність.

ОА — метаболічно активний, динамічний процес, до якого залучені всі тканини суглоба (хрящі, субхондральні кістки, синовіальна оболонка, капсула, зв'язки та періартикулярні м'язи). При ОА поступово відбувається дегенерація суглобового хряща (стоншення, втрата еластичності, розволокнення) до повної його втрати, остеосклероз із різким сплюсненням та ущільненням кортикального шару субхондральної кістки, остеопітоз, формування субхондральних кіст.

Раніше ОА традиційно розглядався як пов'язаний переважно з віком, дегенеративний та деструктивний процес у суглобі незапального характеру, що супроводжується помірно виразним синовітом (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997). Нині визнано, що агресивний катаболізм суглобового хряща при ОА перебігає на тлі хронічного запалення в різних тканинах суглоба (синовіт, хондрит, остейт), тому потребує як хондропротективного, так і протизапального лікування (Laufer S. et al., 2003; Aiger T. et al., 2007).

Хронічний запальний процес у синовіальній оболонці сприяє зміні метаболізму хондроцитів та порушенню балансу між анаболічними і катаболічними процесами з переважанням останніх. В основі порушення метаболізму хряща лежать кількісні та якісні зміни протеогліканів, які забезпечують стабільність структури колагенової

мережі, що є основою хрящового матриксу. Важливу роль у цьому відіграють цитокіни. Деструктивні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), що вивільняються з синовіальної та хрящової тканини, посилюють синтез колагеназ, матриксних метало- та серинових протеаз. Накопичення цих ферментів у матриксі хряща призводить до запуску лізосомного шляху клітинного ушкодження, руйнування колагенових волокон та протеогліканів (Goldring M.B., 2012).

## Лікування ОА

Основною метою лікування осіб із ОА є знеболення, зменшення запалення, уповільнення прогресування хвороби, збереження якості життя пацієнтів. Так, рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR: колінний суглоб — 2003, кульшовий суглоб — 2005, суглоби кисті — 2018) можна підсумувати наступним чином:

1. Усім пацієнтам можна рекомендувати нефармакологічні підходи, з-поміж яких фізична активність, нормалізація маси тіла, зменшення механічного навантаження на уражений суглоб (ортези, бандажі, ортопедичне взуття тощо).

2. Для полегшення симптомів використовують пероральні анальгетики, зокрема НПЗП, нетривалими курсами. Як знеболювальний препарат першого вибору рекомендований парацетамол у дозі до 4 г/добу. При ОА колінного суглоба або суглобів кисті треба надавати перевагу місцевому застосуванню НПЗП.

3. За неефективності парацетамолу рекомендовані інші НПЗП: при підвищеному гастроінтестинальному ризику — неселективні НПЗП у комбінації з гастропротекторами або селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

4. Для усунення симптомів та хондропротекції рекомендовані SYSADOA: глюкозамін, хондроїтин, гіалуронова кислота тощо.

5. У пацієнтів з ОА колінного або кульшового суглоба за неефективності НПЗП або наявності протипоказань до них альтернативою можуть бути опіоїдні анальгетики короткими курсами або внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів (ГКС) тривалої дії.

6. За наявності виразних рентгенологічних змін у суглобах, рефрактерного болю та тяжких функціональних порушень розглядається хірургічне лікування.

ESCEO (2014, 2016, 2019) регулярно проводить аналіз пропозицій різних експертних груп та створює консенсус із ведення хворих на ОА. Загальні підходи ESCEO аналогічні таким EULAR, однак у них чітко простежується обережний підхід до використання анальгетиків швидкої дії (парацетамолу, НПВП, опіоїдів, ГКС) та підтверджується ефективність SYSADOA — глюкозаміну і хондроїтину, ефект яких проявляється повільніше, ніж засобів швидкої дії, але вони чинять не лише симптоматичну, але й патогенетичну дію при ОА.

Відповідно до алгоритму ESCEO, глюкозамін та хондроїтин рекомендовано призначати як базисну терапію вже на першому кроці фармакологічного лікування ОА, а у разі їхнього недостатнього впливу на симптоми — в комбінації з короткими курсами парацетамолу.

Загальновідомо, що призначення НПЗП та інших анальгетиків швидкої дії має бути обережним через високий ризик небажаних явищ, зокрема таких, що загрожують життю. При ОА проблема ускладнюється необхідністю тривалого лікування, а також наявністю у багатьох пацієнтів супутніх

захворювань. Найвідоміше ускладнення НПЗП — НПЗП-гастропатія, яка може призвести до розвитку кровотеч, перфорацій і порушень прохідності шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У пацієнтів, що отримують НПЗП, ризик гастропатій у чотири рази вищий, а летальних наслідків через ускладнення з боку ШКТ — у 2-3 рази вищий, ніж у популяції (Brooks J. et al., 2013). Негативний вплив НПЗП на серцево-судинну систему може проявлятися дестабілізацією артеріального тиску (Chan C. et al., 2009), зростанням ризику тромбоемболії та декомпенсації хронічної серцевої недостатності (Grosser T. et al., 2006; Scott P. et al., 2008). За даними тривалих клінічних випробувань, гострі кардіо- та цереброваскулярні порушення виникають більш ніж у 1-2% пацієнтів упродовж 6-12 місяців безперервного прийому високих доз НПЗП; понад 10% таких хворих помирають (Laine L. et al., 2008). У 1-4% пацієнтів, що регулярно приймають НПЗП, виникають ускладнення, пов'язані з порушенням функції нирок (Hariforoosh S. et al., 2013).

Використання хондроїтину й глюкозаміну навіть тривалими курсами є значно безпечнішим. Доведено, що їхня безпека та переносимість не відрізняються від таких при прийомі плацебо (Zhu X. et al., 2018).

## У фокусі: хондроїтин і глюкозамін

Згідно з результатами численних досліджень, хондроїтин і глюкозамін чинять помірну або значну дію на больовий синдром, функціональну рухливість суглобів та запалення, підвищують якість життя при ОА порівняно із плацебо, мають хондропротекторні властивості та уповільнюють прогресування звуження суглобової щілини при ОА (Mazieres B., 2001; Hochberg M.C. et al., 2008; Kahan A. et al., 2009; Zhu X. et al., 2018; Monfort J. et al., 2019).

**Глюкозамін** фізіологічно присутній у організмі у вигляді глюкозаміну-6-фосфату та є будівельним матеріалом для біосинтезу таких сполук, як гліколіпіди, глікопротеїни, глікозаміноглікани, гіалуронат і протеоглікани. Для глюкозаміну доведено хондропротекторні властивості (Chiusaroli R. et al., 2011).

Хондроїтин відноситься до класу глікозаміногліканів, які необхідні для формування протеогліканів суглобового хряща. Він сприяє зменшенню болю, поліпшує функцію суглобів та знижує потребу в НПЗП при ОА колінних та кульшових суглобів. Хондроїтин також сприяє нормалізації кісткового обміну, мобілізації фібрину, ліпідів і депозитів холестерину в синовії та субхондральних кровоносних судинах, а також скороченню апоптозу хондроцитів (Reveliere D. et al., 1999).

Хондроїтин і глюкозамін стимулюють синтез фізіологічних глікозаміногліканів і протеогліканів хондроцитами та синтез гіалуронової кислоти синовіоцитами (Lippiello L., Grande D., 2000; Henrotin Y. et al., 2011; Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Хондроїтин, а також комбінація хондроїтину та глюкозаміну мають виражену протизапальну активність, співставну або навіть вищу за таку в НПЗП. Вона реалізується за рахунок зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту, продукції синовіоцитами гіалуронової кислоти, секреції фосфоліпази-2. Крім того, пригнічується синтез синовіоцитами та клітинами субхондральної кістки прозапальних цитокінів і матриксних металопротеїназ (Wu W., Pasierb M., 2012; Martel-Pelletier J. et al., 2012).

У дослідженні J. Martel-Pelletier et al. (2015) у 600 пацієнтів із ОА колінного суглоба порівнювали ефект хондроїтину, глюкозаміну

або їхньої комбінації та НПЗП. Оцінка динаміки симптомів ОА, рентгенологічної картини та зміни об'єму суглобового хряща за допомогою магнітно-резонансної томографії протягом двох років спостереження продемонструвала, що хондроїтин + глюкозамін не тільки не поступаються НПЗП щодо впливу на біль, скутість і порушення функцій суглобів, але й мають структурно-модифікувальний ефект. Так, через один та два роки після початку лікування у групах пацієнтів, що отримували комбінацію хондроїтин + глюкозамін, спостерігалася достовірно менша втрата хряща в центрі площини медіальних відділів колінного суглоба, ніж при застосуванні НПЗП і плацебо.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні MOVES за участю 606 пацієнтів із симптоматичним ОА з сильним болем у колінних суглобах порівнювали ефективність комбінації хондроїтин + глюкозамін (400 та 500 мг тричі на добу відповідно) і целекоксибу (200 мг/добу). Через шість місяців спостерігалася співставна ефективність комбінації глюкозаміну та хондроїтину і целекоксибу відносно зменшення болю, скутості та відновлення функцій за індексом остеоартрозу університетів Західного Онтаріо й МакМастера (WOMAC) (Hochberg M.C. et al., 2014).

При сумісному використанні хондроїтин та глюкозамін потенціюють і доповнюють дію один одного. У 2014 р. M. Fransen et al. представили результати дворічного дослідження, в якому порівнювали вплив на симптоми ОА, а також структурно-модифікувальний ефект хондроїтину, глюкозаміну, їхньої комбінації та плацебо. Було показано, що найвиразніше знеболення забезпечувало сполучення хондроїтину та глюкозаміну, і лише воно достовірно сповільнювало темпи зменшення суглобової щілини.

У літературі можна зустріти суперечливі дані щодо ефективності хондроїтину та глюкозаміну в пацієнтах з ОА. В роботах останніх років зазначається, що певна гетерогенність результатів пояснюється, зокрема, ідіосинкратичністю дизайну клінічних досліджень (недостатня тривалість, низькі дози препаратів, малі вибірки тощо). У використанні препаратів різної якості — у вигляді лікарських засобів або харчових добавок (Eriksen P. et al., 2014; Bruyère O. et al., 2016; Reginster J. et al., 2017). Сучасні рекомендації наполягають на застосуванні хондроїтину та глюкозаміну, адже вони демонструють високу ефективність у лікуванні ОА (Reginster J. et al., 2017; ESCEO, 2019).

## Терафлекс у лікуванні ОА

Серед комбінацій хондроїтину та глюкозаміну значний досвід застосування при ОА мають лікарські засоби лінійки Терафлекс. Це комбінований хондропротектор для базисного, згідно з ESCEO, лікування й профілактики дегенеративних захворювань хрящової тканини суглобів — сполучення хондроїтину сульфату (400 мг) та D-глюкозаміну гідрохлориду (500 мг) в одній капсулі. Препарат чинить симптом-модифікуючу дію при ОА суглобів (Ліла О.М. та співавт., 2005; Светлова М.С., 2011). Терафлекс призначають тривало (необмежено довго) (Алексєєва Л.І., 2008). Варто відзначити, що застосування препарату зменшує потребу в НПЗП (Маличенко С.Б., Колосова І.Р., 2005). Довгочасне (впродовж 2-3 років) повторне призначення курсів Терафлексу дозволяє досягти стабільного ефекту щодо симптомів ОА і функціонального стану хворого (Светлова М.С., 2010). В усіх дослідженнях відзначено добру переносимість та відсутність серйозних побічних ефектів при прийомі препарату, що важливо при тривалому застосуванні.

Терафлекс Адванс — комбінований хондропротектор із посиленою знеболювальною дією для лікування больового синдрому, викликаного дегенеративними захворюваннями хрящової тканини суглобів. До складу препарату входять D-глюкозамін сульфат (250 мг), хондроїтин сульфат (200 мг) та ібупрофен (100 мг). Включення до комбінації саме ібупрофену базується на дослідженні ефекту глюкозаміну



з різними НПЗП (Tallarida R.J. et al., 2003). Застосування глюкозаміну та ібупрофену приводить до підвищення рівня анальгетичної активності останнього. Ібупрофен зменшує ранкову скутість, сприяє збільшенню об'єму рухів у суглобах.

Терафлекс Адванс продемонстрував значну позитивну дію щодо болю, скутості й функціональної недостатності (індекс WOMAC) за короткий термін (1 місяць) порівняно з Терафлексом, який показав ефективність через два місяці (Поворознюк В.В., 2007).

Таким чином, Терафлекс Адванс рекомендований як старт курсового лікування ОА: він зменшує біль із перших днів терапії. Препарат застосовують курсом до 20 діб. Для продовження лікування рекомендований Терафлекс: він зберігає структуру хряща, уповільнює прогресування ОА та зменшує потребу в НПЗП.

У контексті вищевикладеного доцільно привести кілька тез, що прозвучали у межах науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», яка пройшла 21-22 березня 2019 р. у Києві. Мова йшла про протибольове лікування при ОА. Так, кількість хворих на ОА невпинно збільшується, зокрема, у зв'язку зі зростанням поширеності факторів ризику та через те, що ані медикаментозні, ані немедикаментозні методи лікування не приводять до повного одужання пацієнтів. Для ОА характерне постійне прогресування без ремісії. Хвороба значно погіршує показники якості та тривалості життя, для неї характерні висока коморбідність та зростання ризику передчасної смерті.

Відповідно до сучасних рекомендацій з лікування ОА (NICE, 2019; RACGP, 2018; ESCO, 2016), пріоритетом є знеболення із використанням парацетамолу, НПЗП локально та/або перорально, опіоїдів, ГКС. В оновленому керівництві NICE (2019) з'явилася рекомендація, за якою при сильному та середньому болю при ОА варто вводити ГКС внутрішньосуглобово. Слід зауважити, що внутрішньосуглобове введення ГКС пацієнтам із цукровим діабетом та ОА веде до істотного підвищення рівня глюкози в крові (Veronese N. et al., 2019).

У 2019 р. Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (OARSI) опублікувало оновлені домени для вивчення ОА у клінічних випробуваннях: біль, функція, якість життя, оцінка стану уражених суглобів пацієнтом, структура хряща (Smith T.O. et al., 2019). Отже, знову біль на першому місці. Варто зазначити, що 75% наявних джерел літератури на тему лікування ОА присвячено саме знеболенню.

Акцент на протибольовому лікуванні при ОА не є цілком логічним. Натомість метою лікування ОА є зменшення дегенерації хряща, відтермінування протезування. ОА — запальне захворювання, при якому катаболічні процеси домінують над анаболічними, а основною превентивною стратегією при ОА має бути контроль первинного запалення та протеолітичного катаболізму (Herrero-Beaumont G. et al., 2019). При цьому жодні рекомендації не розглядають застосування НПЗП або ГКС внутрішньосуглобово як протизапальну терапію, а лише як знеболення.

Сьогодні через часту асоціацію з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеролемією, гіперглікемією ОА пропонують розглядати як системне метаболічне захворювання (Aspden R.M., Saunders F.R., 2019). Із цих позицій акцент на знеболення також виглядає нелогічним.

Важливою проблемою наявних підходів до лікування ОА є ризики, пов'язані з тривалим використанням парацетамолу та НПЗП із метою знеболення.

У дослідженні A.O. Leopoldino et al. (2019) показано, що, незалежно від дози, парацетамол не демонструє клінічно значущих переваг перед іншими препаратами. З урахуванням низької ефективності, а також гепатотоксичних ефектів деякі експерти пропонують виключити парацетамол із рекомендацій з лікування ОА.

Сьогодні вже не викликає сумніву, що НПЗП збільшують ризик смертності від серцево-судинних захворювань та хронічної хвороби нирок. Останній особливо високий при одночасному прийомі НПЗП з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту та тіазидними діуретиками.

Згідно з відомим алгоритмом призначення НПЗП, пацієнтам із хронічним боєм, залежно від ризику гастроінтестинальних та кардіоваскулярних ускладнень, рекомендовані селективні інгібітори ЦОГ-2 (Ho K.Y. et al., 2018). При цьому оптимальна тривалість лікування як НПЗП, так і ІПП залишається невизначеною.

Довгочасне лікування ІПП збільшує ризик ішемічних подій у серцево-судинній та нервовій системах, виникнення залізодефіцитної анемії, переломів кісток, раку шлунку тощо (Vaezi M.F. et al., 2017). У рекомендаціях вказано, що ІПП не можна застосовувати невизначено довго, бажано максимально скоротити їхній прийом (Halfdanarson O.O. et al., 2018). Тривалість лікування ІПП варіює за показаннями, але рідко перевищує 8-12 тижнів.

У міжнародному консенсусі з мінімізації ризику гастропатій у пацієнтів, що

використовують НПЗП, за наявності високого ризику рекомендовано розглянути ймовірність пульсотерапії — призначення великих доз НПЗП переривчасто. Також доцільно повідомити пацієнта про те, що НПЗП можна приймати «на вимогу», і фіксованого графіку їхнього використання немає (Hunt R. et al., 2018).

Згідно з даними O. Aweid et al. (2018), відносно низький ризик ускладнень порівняно з терапією знеболювальними засобами швидкої дії має ендотезування колінних і кульшових суглобів. Але з різних причин лише 15% пацієнтів із тяжким АО погоджуються на операцію. Отже, медикаментозне лікування залишається актуальним на всіх етапах розвитку ОА.

Доцільно нагадати, що при ОА біль — не причина, а наслідок, відповідно, і терапія має бути не тільки симптоматичною.

У дослідженні O. Aweid et al. (2018) вказано, що серед засобів медикаментозної терапії ОА найнижчу загальну оцінку ризику мають глюкозамін та хондроїтин.

Кокранівський огляд підтверджує ці дані. У ньому зазначено, що така терапія має профіль безпеки, подібний до плацебо і значно кращий, ніж у НПЗП (Towheed T. et al., 2000).

Цікаво, що G.A. Bell et al. (2012) відзначили знижений ризик смертності у пацієнтів, що приймають глюкозамін та хондроїтин, порівняно з тими, хто ніколи їх не використовував. Це може бути пов'язано із загальним протизапальним ефектом препаратів, опосередкованим, зокрема, інгібуванням фактору транскрипції NF-κB.

На сьогодні у низці досліджень підтверджено структурно-модифікувальний ефект комбінованого застосування хондроїтину та глюкозаміну (Wandel S. et al., 2010). Доведено, що сумісне лікування хондроїтином та глюкозаміном знижує рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-6. Отже, маємо і структурно-модифікувальну, і протизапальну дію (Navarro S.L. et al., 2019).

Підготувала Тетяна Ткаченко



# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



**2-й КРОК  
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ  
І ПРОФІЛАКТИКА  
ЗАГОСТРЕНЬ  
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс®  
по 3 капсули  
на добу

**ПОСИЛЕНА  
ЗНЕБОЛЮЮЧА  
ДІЯ\***



**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс®  
по 2 капсули 3 рази  
на добу після прийому їжі



[theraflex.com.ua](http://theraflex.com.ua)

\*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00 L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.



# Ефективність препарату Адвокард у комплексному лікуванні пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST на ранніх етапах реабілітації

**Інфаркт міокарда (ІМ) залишається одним із найбільш небезпечних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС). Відповідно до оновленого у 2018 р. універсального визначення ІМ, у більшості госпіталізованих пацієнтів виникає І тип захворювання, що характеризується класичним розвитком атеросклерозу коронарних артерій, ускладненого тромбозом. Припинення коронарного кровотоку призводить не тільки до механічного закупорювання судини та виразної клінічної симптоматики (у вигляді ангінозного болю, порушень серцевого ритму, задишки, вегетативних проявів), але й нерідко до гемодинамічних розладів, що зумовлено багатьма факторами – насамперед часом звернення за медичною допомогою після початку больового приступу, локалізацією оклюзії (та, відповідно, величиною ураження), ефективністю реваскуляризації. У клініці прояви ішемії, крім електрокардіографічних змін, можуть бути візуалізовані наявністю зон порушень сегментарної скоротливості міокарда при ехокардіографії (ЕхоКГ). Однакові прояви ІМ у різних хворих при однотипному лікуванні часто мають абсолютно різні наслідки, незалежно від прихильності до лікування та корекції модифікованих факторів ризику.**

Щорічно в Україні реєструється близько 50 тис. випадків ІМ [8]. Визначено, що з урахуванням часу встановлення діагнозу та величини ураження міокарда ургентного відновлення коронарного кровотоку потребують близько третини пацієнтів. При цьому ургентну коронароангіографію зі стентуванням проводять 5–6 тис. пацієнтів, чого, вочевидь, недостатньо.

Тактику ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) детально прописано у протоколах та рекомендаціях Асоціації кардіологів України, що значною мірою представляє сучасні погляди на цю проблему й відображає позицію Європейського товариства кардіологів. Логістичний та діагностично-лікувальний алгоритм, що розписаний буквально по хвиликах, після розвитку типового ангінозного нападу, диктує невідкладність заходів. Із перших хвилин першого контакту медичного персоналу з пацієнтом перед лікарем стоїть завдання одночасного виконання діагностичних досліджень, терапевтичних маніпуляцій та розв'язання організаційних питань. Реканалізація інфаркт-залежної коронарної артерії є першочерговим завданням, що, залежно від часу госпіталізації та оснащеності клініки, досягається фармакоінвазивними підходами (введення тромболітичних препаратів на догоспітальному етапі та/або ургентні перкутанні коронарні втручання у стаціонарі).

Всі ці заходи направлені, насамперед, на спасіння міокарда. З іншого боку, такий підхід дає підстави для обмеження зони інфаркту. Хоча не менш значущим є подальша фармакологічна підтримка. В цьому аспекті принципово важливим є визначення довгострокової стратегії курації пацієнта з ІМ. Призначення загальноприйнятих при ГКС груп препаратів направлено на гальмування прогресування атеросклерозу (статири) та його небезпечного ускладнення – атеротромбозу (ацетилсаліцилова кислота, блокатори рецепторів аденозиндифосфату  $P_2Y_{12}$ ), процеси постінфарктного ремоделювання міокарда (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину II [БРА], інгібітори мінералокортикоїдів). Важливими медикаментозними агентами залишаються блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (особливо у пацієнтів

зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка). Таке лікування ґрунтується на принципах доказової медицини та є обов'язковим.

Паралельно із клініко-гемодинамічними процесами розвиваються не менш руйнівні біохімічні прояви. Сьогодні ішемію міокарда розглядають як невідповідність доставлення кисню коронарним кровотоком потребам аеробного синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) у мітохондріях, необхідного для енергозабезпечення насосної діяльності серця при певній частоті серцевих скорочень, перед-, постнавантаженні та стані скоротливої здатності серцевого м'яза [11]. Саме виснаження енергетичного запасу кардіоміоцитів в умовах ішемії призводить до серйозних гемодинамічних наслідків та виразної клінічної маніфестації. Відомо багато фармпрепаратів, яким властиві цитопротективні ефекти. Вони відрізняються механізмом дії залежно від точки прикладання у складному біохімічному каскаді енергозабезпечення міокарда, що має принципові відмінності у нормі та при ішемії. Навіть зважаючи на необхідність переключення біохімізму кардіоміоциту на ощадний режим споживання кисню для продукції АТФ в умовах гіпоксії, питанням метаболічної цитопротекції приділяється недостатньо уваги, а препарати цієї групи мають недостатню доказову базу [15].

## Ішемічні синдроми та їхні наслідки

Удосконалення методів діагностики міокардальної дисфункції сприяло відкриттю у 70–90 рр. XX сторіччя раніше не відомих ішемічних синдромів, які до тепер називають «новими». До них відносять приголомшений міокард (*stunned myocardium*), гібернований міокард (*hibernating myocardium*), феномени прет- та посткондиціонування (*phenomena pre-, postconditioning*). При проведенні ургентної коронарографії з наступним відновленням коронарного кровотоку по інфаркт-залежній коронарній артерії візуалізують порушення мікроциркуляторного русла, що позначають феноменом «невідновлення кровотоку» (*no-reflow*), який виникає у зв'язку з оклюзією мікросудин або мікроемболізацією, при цьому дисфункція міокарда спостерігається на тлі повноцінного коронарного кровотоку [16].

Стан «приголомшеного міокарда» розвивається у пацієнтів з ІМ при повному

або різко обмеженому кровотоці з наступним його відновленням, яке, однак, не сприяє негайній нормалізації порушених біохімічних процесів, що викликають іонний дисбаланс та активацію проапоптотичних протеїнів. В основі цього феномена лежать два взаємодоповнених механізми – висока активність вільно окислювальних процесів та транзиторне перевантаження кардіоміоцитів іонізованим кальцієм. Певне затримання у відновленні скоротливої функції міокарда, після реперфузії, зумовлене часом, що необхідний для репарації пошкоджених білків [9]. Термін «приголомшеного міокарда» був запропонований G.R. Heyndrickx та співавт. [7, 8]. В експериментальних умовах, після короткої оклюзії (до 10–15 хвилин) із наступною реперфузією, автори спостерігали віддалене у часі (від декількох годин до декількох днів) відновлення скоротливої здатності міокарда.

У випадках виразної та тривалої «приглушеності» міокарда відновлення його функції може бути досить відтермінованим та неповним – для такого стану введений термін «пошкоджений міокард» (*maimed myocardium*) [10].

На даний час чітко окреслені основні метаболічні наслідки ішемії, що призводять до сегментарної дисфункції міокарда: накопичення іонів водню (ацидоз), надлишок фосфату, а також збільшене вивільнення аденозину й іонів калію з клітин [2]. Розуміння цих процесів особливо важливе крізь призму уявлення про ІМ як про динамічний процес, так і можливості фармакологічного впливу на біохімічні порушення. Особливу зацікавленість представляє феномен прекодиціонування – адаптації до переривчастої ішемії (чергування коротких періодів ішемії та реперфузії, внаслідок чого підвищується стійкість міокарда до тривалої ішемії та реперфузійних впливів, що відкриває можливості для попередження міокардальної дисфункції. Оскільки в його основі лежить активація АТФ-залежних калієвих каналів кардіоміоцитів (мітохондріальних та сарколемних), а також інгібування пор, що регулюють проникність внутрішньої мембрани мітохондрій, у результаті активації A1-, A2- та A3-аденозинових, B1- і B2-брадикінінових, а також дельта-опіюїдних рецепторів, перспективними є розробка та використання лікарських засобів, які мають власності тригерів прекодиціонування.



В.О. Шумаков

Сьогодні відомо, що при розвитку ішемії/реперфузії в умовах клінічного прекодиціонування такими речовинами є БРА – аденозин, брадикінін, катехоламіни, простагландини, ендорфіни, активні форми кисню, NO, що реалізують свої ефекти різними шляхами внутрішньоклітинної сигналізації [17].

Із таких позицій цікавість представляє комплексний препарат **Адвокард**, до складу якого разом із молсидоміном та фоліевою кислотою входить магладен, що впливає на аденозинові рецептори та активує калієві канали, а це, у свою чергу, приводить до пригнічення поступання іонів кальцію до клітини. Впливаючи на АТФ-залежні калієві канали мітохондрій, магладен сприяє розвитку процесів, направлених на захист міокарда від ішемічних пошкоджень [1].

Метою дослідження було вивчити вплив препарату Адвокард на відновлення скоротливої здатності міокарда з оцінкою зон порушеного кінезу та толерантності до фізичних навантажень у ранній постінфарктний період.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 50 хворих на гострий Q-ІМ, які перебували на лікуванні у відділенні інфаркту міокарда та відновлювального лікування ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ). Діагноз ІМ був встановлений відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2017) та Асоціації кардіологів України (2013). Підставами для невиключення у дослідження були відомі протипоказання до препарату Адвокард або його складових, а саме: стійка гіпотензія, відсутність зон порушеної скоротливості при ЕхоКГ, перенесений істинний кардіогенний шок, тяжка форма бронхіальної астми, вагітність, відмова від підписання інформованої згоди, розлади, що перешкоджають прихильності до лікування та проведенню велоергометрії (ВЕМ). Усім пацієнтам упродовж перших годин розвитку захворювання було виконано ургентну коронароангіографію зі встановленням



стену в інфаркт-залежну коронарну артерію (відділення рентгенендоваскулярної хірургії, керівник — член-кореспондент НАМН України Ю.М. Соколов). Хворі отримували медикаментозне лікування згідно з вищевказаними рекомендаціями, що включало подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота та тикагрелор), високоінтенсивні дози статинів (80 мг аторвастатину або 40 мг розувастатину), іАПФ/БРА, β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдів (при передніх ІМ). За наявності показань додатково призначали діуретики, івабрадин. Залежно від об’єму лікування пацієнти були розділені на дві групи по 25 осіб: пацієнти, що отримували стандартну базисну терапію,

а також ті, яким додатково призначали препарат Адвокард за наступною схемою: перші п’ять днів по 2 таблетки тричі на добу, далі протягом чотирьох тижнів по 1 таблетці тричі на добу сублінгвально. Крім загальноклінічних проводили лабораторні та інструментальні обстеження, що включали ЕхоКГ та ВЕМ, відповідно до сучасних нормативних документів. Дослідження виконували в динаміці двічі: у стаціонарі та через чотири тижні. Пацієнти дали інформовану згоду на проведення дослідження та лікування. Отримані результати були оброблені за допомогою пакету статистичної обробки Microsoft Excel. Критерієм достовірності вважали значення  $p < 0,05$ .

| Табл. 1. Гемодинамічні показники пацієнтів обох груп у динаміці (Me; IQR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |                       |                       |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| Показники                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Перша група           |                       | Друга група           |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Перше дослідження     | Друге дослідження     | Перше дослідження     | Друге дослідження        |
| КДО, мл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 134,9;<br>120,5-153,6 | 130,0;<br>116,2-145,5 | 121,8;<br>106,9-139,9 | 120,1**#;<br>108,5-138,3 |
| КСО, мл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 77,7;<br>53,8-85,6    | 70,0*;<br>49,0-79,0   | 61,1;<br>51,2-73,9    | 63,5**#;<br>50,0-71,5    |
| УО, мл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 64,8;<br>55,2-74,1    | 69,0*;<br>60,0-77,5   | 57,1;<br>48,2-68,2    | 58,0**#;<br>50,0-69,5    |
| ФВ, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 47,2;<br>40,0-52,4    | 50,0*;<br>44,2-54,8   | 49,0;<br>47,0-53,5    | 50,0;<br>47,0-54,2       |
| ЛП, см                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4,0;<br>3,8-4,3       | 4,0;<br>3,8-4,2       | 3,9;<br>3,6-4,1       | 3,8;<br>3,5-4,1          |
| Тмшп, см                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1,2;<br>1,1-1,3       | 1,2;<br>1,1-1,3       | 1,2;<br>1,1-1,4       | 1,2;<br>1,1-1,1          |
| Тзс, см                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,0;<br>0,9-1,1       | 1,0;<br>0,9-1,1       | 1,0;<br>0,9-1,1       | 1,0;<br>1,0-1,1          |
| Е/А, ум. од.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,9;<br>0,6-1,3       | 1,0;<br>0,7-1,4       | 1,2;<br>0,9-1,6       | 1,3;<br>1,1-1,7          |
| IVRT, мс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 100; 80-115           | 100; 90-120           | 90; 80-110            | 80; 80-90                |
| DT, мс                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 230; 170-265          | 240; 205-270          | 210; 155-238          | 220; 190-240             |
| Примітки: Me – медіана, IQR – інтерквартильний розмах, КСО – кінцевий систолічний об’єм, КДО – кінцевий діастолічний об’єм, УО – ударний об’єм, ФВ – фракція викиду, ЛП – ліве передсердя, Тмшп – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолі, Тзс – товщина задньої стінки, Е/А – співвідношення швидкості раннього (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення (хвиля А), IVRT – час ізоволюмічного розслаблення, DT – час уповільнення кровотоку; * – $p < 0,05$ між 1-м та 2-м дослідженнями, ** – $p < 0,01$ між 1-м та 2-м дослідженнями, # – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами. |                       |                       |                       |                          |

| Табл. 2. Порушення скоротливості міокарда у пацієнтів обох груп |           |                   |                   |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Показник                                                        |           | Перша група       |                   | Друга група       |                   |
|                                                                 |           | Перше дослідження | Друге дослідження | Перше дослідження | Друге дослідження |
| Порушення кінезу, n (%)                                         | Гіпокінез | 12 (48,0)         | 15 (60,0)         | 13 (52,0)         | 17 (68,0)         |
|                                                                 | Дискінез  | 13 (52,0)         | 10 (40,0)         | 12 (48,0)         | 8 (32,0)          |

| Табл. 3. Результати ВЕМ у пацієнтів обох груп (M±m)                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                     |                     |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Показники                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Перша група        |                     | Друга група         |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Перше дослідження  | Друге дослідження   | Перше дослідження   | Друге дослідження      |
| W, Вт                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 50,0;<br>25,0-75,0 | 50,0;<br>50,0-125,0 | 75,0;<br>75,0-100,0 | 100,0*#;<br>75,0-100,0 |
| T, хв                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10,0;<br>5,0-15,0  | 11,0;<br>10,0-25,0  | 15,0;<br>13,0-18,0  | 18,5*#;<br>13,3-20,0   |
| ΔПД/А, ум. од.                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2,2;<br>1,4-5,1    | 2,1;<br>1,1-2,8     | 1,9;<br>1,5-2,8     | 1,3*#;<br>0,9-2,1      |
| Примітки: W – порогова потужність, T – час педалювання, ΔПД/А – показник економічності виконаної роботи (відношення різниці подвійних добутоків на висоті навантаження та у вихідному стані до виконаної роботи); * – $p < 0,05$ між 1-м та 2-м дослідженнями, # – $p < 0,05$ між 1-ю та 2-ю групами. |                    |                     |                     |                        |

Результати та їх обговорення

Пацієнти першої та другої груп, що взяли участь у дослідженні, не відрізнялися за віком ( $52,4 \pm 1,5$  та  $53,7 \pm 2,3$  років). У всіх розвинувся первинний Q-ІМ. Локалізацію ІМ у передньо-перегородково-верхівково-боковій області лівого шлуночка зареєстровано у 18 (72%) пацієнтів, задньо-нижній і боковій — у 7 (28%) в першій групі та у 13 (52%) і 12 (48%) — у другій відповідно. Гіпертонічна хвороба передувала розвитку ІМ у 15 (60%) пацієнтів першої групи та у 17 (68%) — другої, цукровий діабет 2-го типу — у 6 (24%) першої групи та у 5 (20%) — другої. Перебіг ІМ ускладнився явищами серцевої недостатності (СН) ІІА стадії у 7 (28%) хворих у кожній групі, в інших були клінічні ознаки СН І стадії. Пацієнти обох груп не різнилися за часом від початку розвитку ІМ до встановлення стенту та кількістю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій. За даними коронарографії, односудинне ураження візуалізоване у 7 (28%) пацієнтів першої та у 10 (40%) — другої групи, двосудинне — у 14 (56%) та 12 (48%) відповідно, багатосудинне — у 4 (16%) та 3 (12%) відповідно. В гострий період ІМ повної реваскуляризації досягнуто у 8 (32%) осіб у кожній групі. За період спостереження ускладнень клінічного перебігу не спостерігали. Разом із тим увагу звертає розвиток гіпотензії у 7 (28%) хворих другої групи при сублінгвальному призначенні Адвокарду. При детальному аналізі клінічного перебігу захворювання встановлено, що всі пацієнти із даним побічним ефектом мали односудинне ураження та, відповідно, повну реваскуляризацію. Лікування було продовжене в попередній дозі, але сублінгвальний спосіб прийому препарату замінили на пероральний. Водночас у більшості пацієнтів другої групи при неповній реваскуляризації спостерігалася гарна переносимість препарату, що не потребувало корекції способу призначення та доз при зникненні приступів стенокардії до кінця лікування. Гемодинамічні показники пацієнтів обох груп у динаміці наведені у таблиці 1. Під час аналізу сегментарної скоротливості міокарда встановлено, що при першому дослідженні у першій групі зони гіпокінезу були візуалізовані у 12 (48,0%) пацієнтів, дискінезу — у 13 (52,0%), через чотири тижні ці показники склали 15 (60,0%) та 10 (40,0%) відповідно (табл. 2). У другій групі порушення регіонарної скоротливості виявлені при першому дослідженні відповідно: зони гіпокінезу в 13 (52,0%) хворих, дискінезу — у 12 (48,0%); до кінця дослідження зони гіпокінезу були візуалізовані у 17 (68,0%) пацієнтів, дискінезу — у 8 (32,0%). Таким чином, через чотири тижні в першій групі кількість пацієнтів із зонами дискінезу зменшилася на 12%, а у другій — на 16%. Пацієнти обох груп адекватно збільшували рухову активність та до моменту виписки зі стаціонара успішно пройшли дистанцію 1000 м. Перед випискою хворим було проведено дозоване фізичне навантаження на велоергометрі, а через чотири тижні — усім виконано ВЕМ, що свідчить про ефективність лікування в обох групах (табл. 3).

**Висновки**

Отримані результати підтверджують дані сучасних рандомізованих клінічних випробувань, що проводяться в еру доказової медицини (нові дані — *non-inferiority*), не виключення і наше дослідження:

1. Пацієнти другої групи, що отримували препарат Адвокард як доповнення до стандартної терапії, продемонстрували показники не гірші, ніж у групі співставлення.
2. У другій групі частіше вдавалося досягти зменшення зон порушень сегментарної скоротливості та приросту толерантності до фізичного навантаження через чотири тижні.
3. Переваги комплексної терапії з Адвокардом особливо помітні в більш тяжких пацієнтів, у яких після ургентних втручань реваскуляризація залишалась неповною.
4. Отримані результати дають підстави рекомендувати призначення Адвокарду пацієнтам з ІМ у ранній постінфарктний період на час, що передую повній реваскуляризації.

Література

1. Ватутин Н.Т., Колесников В.С. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Ліки України. — 2013. — № 9. — С. 24-26.
2. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда // Бюллетень сибирской медицины. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 57-71.
3. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4. — С. 96.
4. Корост Я.В. Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Ліки України. — 2018. — № 1. — С. 217.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сидномимины // Русский мед. журнал. — 2011. — № 14. — С. 895-901.
6. Шурыгин М.Г., Шурыгин И.А., Дремина Н.Н., Кая О.В. Прекодиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 2 (90). — Ч. 2.
7. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Бизяева Е.А. Прекодиционирование на этапах инвазивного и восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца // Клин. мед. — 2015. — № 93 (3). — С. 14-20.
8. Малиновская И.Э. Нереализованные возможности вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология: от науки к практике. — 2017. — № 2 (26). — С. 53-69.
9. Сковорцов Ю.И., Королькова А.С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 619-624.
10. Lavi S., Lavi R. Conditioning of the heart: From pharmacological interventions to local and remote protection. Possible implications for clinical practice // Int J Cardiol. — 2010. — Vol. 146. — P. 311-318.
11. Candilio L., Malik A., Ariti C. et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial // Heart. — 2015. — Vol. 101. — P. 185-192.
12. Fräsdorf J., Huhn R., Niersmann C., Weber N. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondria // Can J Anaesth. — 2010. — Vol. 57 (8). — P. 767-773.
13. Heusch G., Libby P., Gersh B., Yellon D., Bohm M., Lopaschuk G., Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure // Lancet. — 2014. — Vol. 383, № 9932. — P. 1933-1943.
14. Marongiu E., Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning // Curr Cardiol Rev. — 2014. — Vol. 10, № 4. — P. 336-348.
15. Sadigh B., Quintana M., Sylvén C., Berglund M. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // Cardiovasc Ultrasound. — 2010. — Vol. 7. — P. 52.
16. Sanada S., Komuro I., Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2011. — Vol. 301, № 5. — P. H1723-H1741.
17. Simkhovich B., Przyklenk K., Kloner R. Role of protein kinase C in ischemic “conditioning”: from first evidence to current perspectives // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2013. — Vol. 18. — P. 525-532.
18. Wei H., Vander Heide R.S. Ischemic preconditioning and heat shock activate Akt via a focal adhesion kinase-mediated pathway in Langendorff-perfused adult rat hearts // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2010. — Vol. 298. — P. 152-157.



Початок на стор. 27

**? Каковы основные проблемы/вопросы пациентов с СКВ?**

Основные страхи лиц с СКВ связаны с потенциальным ухудшением основного заболевания, вероятной зависимостью от других, невозможностью заботиться о своих детях и риском передачи СКВ потомкам [16]. Несоблюдение рекомендуемой терапии чаще встречается на первых этапах из-за трудностей, с которыми сталкиваются пациенты при принятии хронического заболевания, требующего пожизненного сложного лечения [16]. Стоит отметить, что из 10 основных проблем, предъявленных пациентами, только две были общими с 10 названными врачами, и наоборот: большинство из того, что врачи оценили выше, пациенты охарактеризовали ниже, что свидетельствует о недостаточной коммуникации [19]. В этом контексте семейный врач может помочь облегчить беспокойство пациентов и улучшить их приверженность терапии.

**? Беременность и СКВ: что делать?**

Поскольку СКВ часто диагностируется в детородном возрасте, вопросы репродуктивного здоровья имеют отношение к повседневной практике семейного врача. Несмотря на то что фертильность в целом сохраняется, и частота живорождений колеблется в пределах 85-90%, беременность среди женщин с СКВ все еще имеет высокий уровень риска [36]. В частности, существует значительный риск возникновения обострения заболеваний и осложнений, связанных с беременностью, таких как преэклампсия и эклампсия [36]. Есть также повышенный риск преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода и волчанки новорожденных [63]. С этой целью EULAR выпустил

конкретные рекомендации по стратификации риска и ведению беременности у женщин с СКВ [3]. В этом контексте семейные врачи могут играть важную роль, особенно на этапе до зачатия, оценивая воздействия любых потенциально вредных лекарств.

**? СКВ и мультиморбидность: на что обратить внимание семейному врачу?**

СКВ часто отягощена различными коморбидными состояниями (ССЗ, метаболический синдром, злокачественные новообразования, инфекции и остеопороз) [20]. Сопутствующие заболевания оказывают негативное влияние на качество жизни, трудоспособность и выживаемость лиц с СКВ, приводя к неэффективности патогенетического лечения, увеличению числа госпитализаций и затрат здравоохранения для таких пациентов [64]. У мужчин с СКВ чаще встречаются ССЗ/инсульт и рак. Причем, как уже упоминалось, СКВ считается независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца. У пациентов женского пола наблюдается более высокий уровень частоты инфекций и остеопороза. Примечательно, что больные более молодых возрастных групп подвергаются наибольшему риску возникновения сопутствующих заболеваний по сравнению со здоровыми людьми [50]. Коморбидные патологии могут со временем меняться в зависимости от возраста пациента и использования лекарств, поэтому их наличие, тяжесть и влияние на основное заболевание следует оценивать регулярно, что требует высокой настороженности и осведомленности семейного врача.

Недавний метаанализ выявил как минимум двукратный повышенный риск ССЗ у лиц с СКВ, причем у пожилых пациентов наиболее высокий абсолютный

риск, а у молодых женщин — относительный по сравнению с общей популяцией [53]. Артериальная гипертензия (АГ) распространена до 75% в различных когортах СКВ [20]. Частота дислипидемии колеблется от 36% при постановке диагноза до 60% спустя три года [59]. Распространенность сахарного диабета (СД) составляет от 2,7 до 7% и увеличивается после постановки диагноза, достигая 14% [20]. Ожирение (определяемое как индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м<sup>2</sup>) присутствует примерно у трети пациентов с СКВ [33]. Исходя из перечисленного выше, семейный врач должен проводить регулярный скрининг больных СКВ и объяснять им необходимость модификации образа жизни для уменьшения традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение и ожирение, проводить обследование для своевременной диагностики СД, АГ и дислипидемии и оптимизации риска в соответствии с национальными руководящими принципами. Мониторинг артериального давления и лечение АГ до целевых показателей аналогичны таковым для пациентов с различной сопутствующей патологией. Лица с СКВ и высоким 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений должны получать статины на долговременной основе [41]. Кроме того, следует отметить, что у больных СКВ частота атопического дерматита и астмы почти в два раза выше по сравнению с таковыми без СКВ [28]. В популяционном когортном исследовании общий уровень заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких был в 1,7 раза выше у пациентов с СКВ, чем в контрольной группе [54].

Инфекции также являются актуальной проблемой для пациентов с СКВ. По оценкам, 34-52% госпитализаций при СКВ связаны с инфекционными осложнениями,

возникшими на фоне заболевания, включая пневмонию и оппортунистические инфекции (пневмоцистную пневмонию, опоясывающий лишай, цитомегаловирус) [42].

Наконец, суммарный коэффициент риска для всех типов злокачественных патологий у больных СКВ был оценен в 1,28 [21]. Это связывают с патогенетическими построениями основного ревматического заболевания, включая воспалительный процесс, иммунологические нарушения и внешние воздействия, такие как курение и вирусные инфекции. В частности, СКВ ассоциирована с повышенным риском неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина и множественной миеломы [5].

**? Есть ли необходимость и возможность иммунизировать пациентов с СКВ?**

Противопневмококковая и антигриппозная иммунизация рекомендуется больным СКВ [7, 13]. Живые противовирусные вакцины противопоказаны при приеме иммунодепрессантов, включая преднизолон в дозе >20 мг/сут, однако живые ослабленные вакцины разрешены при наличии жизненных показаний к назначению. Как правило, вакцинацию следует проводить во время неактивной, контролируемой СКВ. Пациентам в возрасте до 40 лет с СКВ показана иммунизация, направленная на *herpes zoster*. Более того, имеются данные, свидетельствующие о том, что вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) безопасны и необходимы пациенткам с СКВ, учитывая увеличение заболеваемости аномалиями шейки матки из-за ВПЧ в популяции таких больных [23].

**? Каковы основные принципы ведения и наблюдения пациентов с СКВ?**

Все пациенты с СКВ должны получать постоянное обновление знаний, информацию о заболевании, консультации и поддержку. Врачи первичного медико-санитарного звена могут контролировать больных с легким течением СКВ, которые не затрагивают жизненно важных органов. Пациентов с высокой активностью заболевания, осложнениями или неблагоприятными последствиями лечения следует направлять к ревматологу. Семейные врачи могут также контролировать активность патологии и терапию у лиц с умеренной и тяжелой СКВ.

Измерение уровня anti-dsДНК, компонентов и креатинина, развернутый ОАК и ОАМ следует выполнять каждые 3-6 месяцев для мониторинга активности заболевания. У пациентов, получающих гидроксихлорохин, необходимо проводить ежегодные обследования глазного дна. У больных, получающих ГК, важно четко подсчитывать суммарную дозу (месячную и годовую) препарата, регулярно выполнять скрининг на дислипидемию, СД, остеопороз и гастропатию. Для пациентов, которые получают длительную иммуносупрессивную терапию, следует рассмотреть возможность иммунизации 13-валентной пневмококковой конъюгатной вакциной (Prevnar) с последующей 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (Pneumovax) [12]. Применение живых вакцин противопоказано у больных СКВ, особенно на иммуносупрессивной терапии. Следует отложить вакцинацию как минимум на один месяц до завершения лечения. В таблице 3 приведены данные для мониторинга приема препаратов, используемых при ведении пациентов с СКВ.

Табл. 3. Лекарственные средства, применяемые в терапии СКВ

| Лекарственные средства | Показания                                                                                                                                                             | Дозы                                                                            | Мониторинг и меры предосторожности                                                                                                                                                                           |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Азатиоприн             | Люпус-нефрит, тяжелая форма СКВ                                                                                                                                       | 1,5-2,5 мг/кг в день                                                            | ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые три месяца для мониторинга миелосупрессии, гепатотоксичности и лимфопролиферативных расстройств                                                      |
| ГК                     | Низкие дозы для лечения СКВ без повреждения жизненно важных органов; высокие дозы – при поражении ЦНС, волчаночном нефрите, рефрактерных состояниях и тромбоцитопении | Низкая доза: ≤10 мг/сут преднизолона<br>Высокая доза: 40-60 мг/сут преднизолона | Уровень глюкозы каждые 3-6 месяцев, липидный профиль и денситометрия ежегодно; с осторожностью назначать пациентам с АГ, гипергликемией, гиперлипидемией, остеопорозом или инфекцией                         |
| Циклофосфамид          | Люпус-нефрит, тяжелая форма СКВ                                                                                                                                       | 1-3 мг/кг в день                                                                | ОАК, ОАМ и биохимический анализ крови по крайней мере каждые три месяца для мониторинга миелосупрессии, злокачественных новообразований, иммуносупрессии и геморрагического цистита                          |
| Гидроксихлорохин       | Долгосрочное протективное влияние на СКВ-ассоциированные поврежденные органы                                                                                          | 200-400 мг/сут                                                                  | Офтальмологическое обследование каждые 6-12 месяцев для мониторинга повреждения сетчатки                                                                                                                     |
| Метотрексат            | Артрит, кожная волчанка, серозиты, тяжелая форма                                                                                                                      | 7,5-25 мг в неделю                                                              | ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые три месяца для мониторинга миелосупрессии, фиброза печени, рентген легких каждые 6-12 месяцев для мониторинга легочных инфильтратов и фиброза легких |
| Мофетила микофенолат   | Волчаночный нефрит, рефрактерная СКВ                                                                                                                                  | 2-3 г/сут                                                                       | ОАК и биохимический анализ крови по крайней мере каждые три месяца для мониторинга миелосупрессии и инфекции                                                                                                 |
| НПВП                   | Боли в суставах                                                                                                                                                       | В зависимости от препарата                                                      | ОАК и исследование функции печени и почек ежегодно; использовать с осторожностью у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, гастропатиями, заболеваниями печени или почек, АГ                           |
| Ритуксимаб             | Рефрактерная тяжелая СКВ                                                                                                                                              | Две дозы по 1 г в/в, две недели подряд                                          | ОАК каждые 2-4 месяца; использовать с осторожностью у пациентов с реакцией на инфузию в анамнезе                                                                                                             |
| Белимумаб              | СКВ                                                                                                                                                                   | 10 мг/кг в день в/в                                                             | Мониторинг тяжелой инфекции и злокачественных новообразований                                                                                                                                                |
| Дополнительная терапия | Коморбидные состояния                                                                                                                                                 | В зависимости от препарата                                                      | Антигипертензивные, гиполипидемические, гипогликемические средства, антиагреганты/антикоагулянты и антирезорбтивная терапия, препараты кальция и витамина D <sub>3</sub>                                     |

Примечания: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, в/в – внутривенно.



Пациенты с СКВ имеют более высокий уровень смертности в результате ССЗ, инфекций, заболевания почек, неходжкинской лимфомы и рака легких [22]. В таблице 4 приведены рекомендации для мониторинга проявлений и осложнений, связанных с СКВ.

Для пациентов с СКВ основополагающим в менеджменте является модель комплексной медицинской помощи с участием семейного врача. В реальных условиях это далеко от идеала, поскольку многие больные СКВ обычно не консультируются с семейным врачом и, что важно, немалая часть клиницистов не чувствует себя уверенно в лечении такого сложного заболевания на их взгляд, как волчанка. Интересно, что семейные врачи считают СКВ более тяжелым состоянием, чем ревматологи (и пациенты) на самом деле: в исследовании семейные врачи диагностировали только 11% случаев СКВ из популяции лиц с достоверной волчанкой [61].

Современные рекомендации по ведению больных СКВ, особенно с неактивным заболеванием, предлагают совместный менеджмент врача-ревматолога и семейного врача. В связи с тем, что пациенты, в частности с СКВ, чаще консультируются с семейным врачом с соответствующими клиническими признаками, в течение 5-летнего периода до постановки диагноза появляется возможность уменьшить задержку диагностики на этапе первичной медицинской помощи.

Кроме того, из-за полиорганной природы патологии больным часто приходится сталкиваться с раздробленной системой здравоохранения, поскольку они нуждаются в еще большем количестве консультаций узких специалистов, особенно в случае серьезных, мультисистемных и коморбидных проявлений, что значительно усложняет комплаенс пациента и врача и приверженность к терапии. Междисциплинарная специализированная помощь при лечении СКВ может быть улучшена и объединена только семейным врачом.

Литература

1. Aljohani R., Gladman D.D., Su J., Urowitz M.B. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics // Clin Rheumatol. – 2017. – 36. – P. 1773-1778.

2. Almaani S., Meara A., Rovin B.H. Update on lupus nephritis // Clin J Am Soc Nephrol. – 2017. – 12. – P. 825-835.

3. Andreoli L., Bertsias G.K., Agmon-Levin N., Brown S., Cervera R., Costedoat-Chalumeau N. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome // Ann Rheum Dis. – 2017. – 76. – P. 476-485.

4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults // Arthritis Rheum. – 1999. – 42 (9). – P. 1785-1796.

5. Azrielant S., Tiosano S., Watad A., Mahroum N., Whitby A., Comaneshter D. et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study // Immunol Res. – 2017. – 65. – P. 464-469.

6. Bertsias G.K., Pamfil C., Fanouriakis A., Boumpas D.T. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? // Nat Rev Rheumatol // 2013. – 9. – P. 687-694.

7. Bragazzi N.L., Watad A., Sharif K., Adawi M., Aljadef G., Amital H. et al. Advances in our understanding of immunization and vaccines for patients with systemic lupus erythematosus // Expert Rev Clin Immunol. – 2017. – 13. – P. 939-949.

8. Burgos P.I., Alarcón G.S. Preventive health services for systemic lupus erythematosus patients: whose job is it? // Arthritis Res Ther. – 2010. – 12 (3). – P. 124.

9. Calixto O.J., Franco J.S., Anaya J.M. Lupus mimickers // Autoimmu Rev. – 2014. – 13. – P. 865-872; doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.002.

10. Carmier D., Marchand-Adam S., Diot P., Diot E. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus // Rev Mal Respir. – 2010. – 27 (8). – e66-e78.

11. Cattalini M., Soliani M., Caparello M.C., Cimaz R. Sex differences in pediatric rheumatology // Clin Rev Allergy Immunol. – 2017; doi: 10.1007/s12016-017-8642-3.

12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for

| Табл. 4. Последующее наблюдение и мониторинг осложнений СКВ   |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Осложнения                                                    | Частота динамического наблюдения за пациентом                                 | Профилактика, мониторинг и менеджмент                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Нет осложнений; неактивная/стабильная СКВ, легкое течение     | Каждые 3-6 месяцев                                                            | Собрать анамнез клинических особенностей течения СКВ, физикальное обследование, ОАК, ОАМ, уровень креатинина, anti-dsДНК и компонентов С3, С4; своевременные соответствующие профилактические рутинные скрининговые обследования и вакцинация                                                                                                                                                                                     |
| Поражение сердечно-сосудистой системы                         | Каждый визит                                                                  | Оптимальный контроль волчанки с минимальным использованием ГК; разумное использование противомаларийных препаратов и других иммунодепрессантов<br>Отказ от курения, адекватные физические упражнения, диета с низким содержанием холестерина, гипотипидемическая терапия, контроль артериального давления, скрининг на СД                                                                                                         |
| Инфекция                                                      | Каждое посещение                                                              | Своевременная вакцинация; адекватное использование иммунодепрессантов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Злокачественные новообразования                               | Ежегодно                                                                      | Своевременные рутинные скрининговые обследования для исключения паранеопластического процесса; особое внимание уделять злокачественным заболеваниям высокого риска (например, гематологическим, неходжкинским лимфомам, поражениям легких, шейки матки)                                                                                                                                                                           |
| Умеренная/тяжелая СКВ с осложнениями                          | Часто                                                                         | Мониторинг совместно с ревматологами и специалистами по лечению СКВ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Впервые выявленный люпус-нефрит                               | Ежемесячно или чаще                                                           | ОАМ, уровень белка в моче за 24 часа, клиренс креатинина, ОАК, уровень холестерина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия и калия; комплементемия и anti-dsДНК                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Поражение почек                                               | Каждые три месяца или чаще, в зависимости от активности и тяжести заболевания | Регулярный скрининг протеинурии и гематурии; уровень креатинина сыворотки крови; для пациентов с хроническим заболеванием почек вакцинация с 13-валентной пневмококковой конъюгатной вакциной (Prevnar) или 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (Pneumovax)                                                                                                                                                       |
| Тяжелая гемолитическая анемия                                 | Еженедельный                                                                  | Оценка гематокрита, подсчет ретикулоцитов, может потребоваться гемотрансфузия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Тяжелая тромбоцитопения (<50 тыс. клеток на мм³)              | Еженедельный                                                                  | Еженедельный подсчет тромбоцитов; может потребоваться трансфузия тромбоцитарной массы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Прием высоких доз ГК                                          | Каждый визит                                                                  | Рассмотреть вопрос о назначении стероидсберегающего агента, использование минимально возможной дозы для достижения оптимального клинического эффекта; контроль уровня глюкозы каждые 3-6 месяцев; липидный профиль ежегодно; ДРА каждые 1-2 года; поддерживать высокий индекс подозрений по поводу аваскулярного некроза костной ткани, при появлении острой боли в суставах                                                      |
| Прием низких доз ГК                                           | Каждый визит                                                                  | Прием минимально возможной эффективной дозы; здоровое питание с адекватной физической активностью; отказ от курения; ежегодная оценка липидного профиля и уровня глюкозы; ДРА каждые 1-2 года для пациентов, получающих длительную терапию<br>При хронической поддерживающей терапии СКВ стероидная доза не должна превышать 5-10 мг/сут преднизолона                                                                             |
| Прием гидроксихлорохина                                       | Каждые 6-12 месяцев                                                           | Офтальмологическое обследование для выявления поражение сетчатки. Доза не более 6,5 мг/кг/сут. Длительное лечение противомаларийными препаратами имеет благоприятные последствия для контроля активности болезни, уменьшения степени повреждения органов и показателей смертности. Гидроксихлорохин рассматривают для лечения всех больных СКВ; препарат безопасен и может быть назначен во время беременности и кормления грудью |
| Лечение иммуносупрессивными или цитотоксическими агентами     | Каждые две недели первые три месяца, затем раз в три месяца                   | ОАК и оценка функции печени перед началом лечения, затем каждые 1-2 недели в начале терапии, далее каждые 1-3 месяца; рациональное использование иммунодепрессантов, настороженность в отношении признаков и симптомов инфекционных заболеваний; рутинный скрининг малигнизации; избегание живых вакцин; если они необходимы, назначение через месяц после завершения терапии. Получение низкой дозы                              |
| Примечание: ДРА – двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия. |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2012. – 61 (40). – P. 816-819.

13. Chang C.C., Chang Y.S., Chen W.S., Chen Y.H., Chen J.H. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Nationwide Cohort Study // Sci Rep. – 2016. – 6. – P. 37817.

14. Culwell K.R., Curtis K.M., del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review // Obstet Gynecol. – 2009. – 114 (2 pt 1). – P. 341-353.

15. Drakoulogkona O., Barbulescu A.L., Rica I., Musetescu A.E., Ciurea P.L. The outcome of patients with lupus nephritis and the impact of cardiovascular risk factors // Curr Health Sci J. – 2011. – 37(2). – P. 70-74.

16. Farinha F., Freitas F., Agueda A., Cunha I., Barcelos A. Concerns of patients with systemic lupus erythematosus and adherence to therapy – a qualitative study // Patient Prefer Adher. – 2017. – 11. – P. 1213-1219.

17. Ferucci E.D., Johnston J.M., Gordon C., Helmick C.G., Lim S.S. Prevalence of mixed connective tissue disease in a population-based registry of American Indian/Alaska Native People in 2007 // Arthritis Care Res. – 2017. – 69. – P. 1271-1275.

18. Gerigianaki I., Fanouriakis A., Repa A., Tzanakakis M., Adamichou C., Pompieri A. et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece // Ann Rheum Dis. – 2017. – 76. – P. 1992-2000; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211206

19. Golder V., Ooi J.J.Y., Antony A.S., Ko T., Morton S., Kandane-Rathnayake R. et al. Discordance of patient and physician health status concerns in systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2018. – 27. – P. 501-506.

20. Gonzalez L.A., Alarcon G.S. The evolving concept of SLE comorbidities // Expert Rev Clin Immunol. – 2017. – 13. – P. 753-768.

21. Goobie G.C., Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clarke A.E. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update // Curr Opin Rheumatol. – 2015. – 27. – P. 454-460.

22. Gordon C., Amisssah-Arthur M.B., Gayed M., Brown S., Bruce I.N., D’Cruz D. et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults // Rheumatology. – 2018. – 57. – e1-45.

23. Grein I.H., Groot N., Lacerda M.I., Wulffraat N., Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know // Pediatr Rheumatol Online J. – 2016. – 14. – P. 12.

24. Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – 64 (6). – P. 797-808.

25. Hale E.D., Treharne G.J., Lyons A.C. et al. «Joining the dots» for patients with systemic lupus erythematosus: personal perspectives of health care from a qualitative study // Ann Rheum Dis. – 2006. – 65 (5). – P. 585-589.

26. Hedrich C.M. Epigenetics in SLE // Curr Rheumatol Rep. – 2017. – 19. – P. 58.

27. Heinen L.D., McClain M.T., Merrill J., Akbarali Y.W., Edgerton C.C., Harley J.B. et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms // Arthritis Rheum. – 2007. – 56. – P. 2344-2351.

28. Hsiao Y.P., Tsai J.D., Muo C.H., Tsai C.H., Sung F.C., Liao Y.T. et al. Atopic diseases and systemic lupus erythematosus: an epidemiological study of the risks and correlations // Int J Environ Res Public Health. – 2014. – 11. – P. 8112-8122.

29. Iaccarino L., Gatto M., Bettio S., Caso F., Rampudà M., Zen M. et al. Overlap connective tissue disease syndromes // Autoimmu Rev. – 2013. – 12. – P. 363-373.

30. Ines L., Silva C., Galindo M., Lopez-Longo F.J., Terroso G., Romao V.C. et al. Classification of systemic lupus erythematosus: systemic lupus international collaborating clinics versus American College of rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, International systemic lupus erythematosus cohort // Arthritis Care Res. – 2015. – 67. – P. 1180-1185.

31. Izmirly P.M., Wan I., Sahl S., Buyon J.P., Belmont H.M., Salmon J.E. et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: the manhattan lupus surveillance program // Arthritis Rheum. – 2017. – 69. – P. 2006-2017.

32. Kamphuis S., Silverman E.D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus // Nat Rev Rheumatol. – 2010. – 6. – P. 538-546.

33. Katz P., Gregorich S., Yazdany J., Trupin L., Julian L., Yelin E. et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus // Arthritis Care Res. – 2011. – 63. – P. 261-268.

34. Keane M.P., Lynch J.P. III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus // Thorax. – 2000. – 55 (2). – P. 159-166.

35. Lam N.C., Ghetu M.V., Bieniek M.L. Systemic lupus erythematosus: primary care approach to diagnosis and management // Am Family Physician. – 2016. – 94. – P. 284-294.

36. Lateef A., Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy // Rheum Dis Clin North Am. – 2017. – 43. – P. 215-226.

37. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R., Schoels M., Schneider M., Smolen J. et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data // Arthritis Care Res. – 2018. – 70. – 428-438; doi: 10.1002/acr.23292.

38. Lewis M.J., Jawad A.S. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus // Rheumatology. – 2017. – 56 (suppl 1). – i67-77.

39. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 18th ed. – NY: McGraw-Hill, 2012.

40. Madhok R., Wu O. Systemic lupus erythematosus // BMJ Clin Evid. – 2009. – 1123.

41. Muangchan C., van Vollenhoven R.F., Bernatsky S.R. et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2015. – 67 (9). – P. 1237-1245.

42. Murray S.G., Schmajuk G., Trupin L., Gensler L., Katz P., Yelin E.H. et al. National lupus hospitalization trends reveal rising rates of herpes zoster and declines in pneumocystis pneumonia // PLoS ONE. – 2016. – 11. – e0144918.

43. Muscal E., Brey R.L. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults // Neurol Clin. – 2010. – 28 (1). – P. 61-73.

44. Nightingale A.L., Davidson J.E., Motta C.T., Kan H.J., McHugh N.J. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink // Lupus Sci Med. – 2017. – 4. – e000172.

45. Parks C.G., de Souza Espindola Santos A., Barbhaiya M., Costenbader K.H. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2017. – 31. – P. 306-320.

46. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. – 2012. – 64 (8). – P. 2677-2686.

47. Pons-Estel G.J., Ugarte-Gil M.F., Alarcon G.S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus // Expert Rev Clin Immunology. – 2017. – 13. – P. 799-814.

48. Pramanik B. Diagnosis of systemic lupus erythematosus in an unusual presentation: what a primary care physician should know // Curr Rheumatol Rev. – 2014. – 10. – P. 81-86.

Полный список литературы, включающий 66 пунктов, находится в редакции.



# ЮПЕРІО дозволяє пацієнтам бути вдома, жити довше та почуватися краще<sup>1,2</sup>

**ЮПЕРІО** — перший представник інноваційного класу БАРН<sup>3,4</sup>, який змінив підходи до лікування ХСНзФВ завдяки:

- **20%** зниженню ризику СС смерті або першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом<sup>5</sup>
- **21%** зниженню ризику першої госпіталізації від ХСН vs еналаприлом<sup>5</sup>
- **20%** зниженню ризику СС смерті vs еналаприлом<sup>5</sup>

## Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЮПЕРІО

**Важлива примітка:** перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

**Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою містять сакубітріл і валсартан (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану):

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрілу і 25,7 мг валсартану;

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану;

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану.

### Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

### Протипоказання:

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, одночасне застосування з інгібіторами АПФ. Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестази. Другий і третій триместр вагітності.

**Дозування:** початкова доза Юперіо — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.

**Особливі групи пацієнтів:** для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок рекомендується початкова доза 50 мг два рази на добу (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми Юперіо рекомендований у початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Пацієнтам літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

**Вагітність і годування груддю:** застосування протипоказане у другому і третьому триместрі вагітності, не рекомендований до застосування під час першого триместру вагітності та під час годування груддю.

**Небажані явища:** дуже часто ( $\geq 1/10$ ) гіперкаліємія, порушення функції нирок. Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) анемія, гіпокаліємія, гіпоглікемія, запаморочення, головний біль, непритомність (синкопе), вертиго, ортостатична гіпотензія, кашель, діарея, нудота, гастрит ниркова недостатність, стомлюваність, астенія. Нечасто ( $\geq 1/1000$  –  $< 1/100$ ) гіперчутливість, постуральне запаморочення, свербіж, висип, ангіоневротичний набряк\*.

**Наказ Міністерства охорони здоров'я України** 11.05.2018 № 908.

**Регістраційне посвідчення** № UA/16691/01/01; UA/16691/01/02; UA/16691/01/03.

БАРН — блокатори ангіотензинових рецепторів першого типу і неперилізіну; ХСНзФВ — хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ХСН — хронічна серцева недостатність; СС — серцево-судинних; vs — в порівнянні.

**Література:** 1. McMurray JJV et al. Eur Heart J. 2012;33(14):1787-1847. 2. Maggioni AP et al. Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817. 3. Vardeny O, et al. JACC Heart Fail. 2014;2(6):663-670. 4. Інструкція з медичного застосування препарату Юперіо: наказ МОЗ України № 908 від 11.05.2018, Р. П.: № UA/16691/01/01, № UA/16691/01/02, № UA/16691/01/03. 5. McMurray JJV et al. NEJM. 2014; 371(11):993-1004.

Дана інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дана інформація може бути передана особисто зареєстрованим/ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я шляхом розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також шляхом розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Розповсюдження даної інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.