



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 6 (67)
грудень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Кандидат медичних наук

Стелла Кушніренко

**Лікування
ураження нирок
при подагрі**

Читайте на сторінці **5**



Кандидат медичних наук

Галина Мостбауер

**Інфаркт міокарда
при вузликовому
поліартеріїті**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Головач

**Тактика назначення
лекарственных средств
в периоперационный
период у больных
ревматоидным артритом**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
професор

Володимир Коваленко

**Неочевидні питання
імунобіологічної терапії
при ревматичних хворобах**

Читайте на сторінці **17**



Кандидат медичних наук

Олена Романова

**Антитромботична терапія
у пацієнтів із неклапанною
фібриляцією передсердь
після перенесеного гострого
коронарного синдрому
та/або черезшкірного
коронарного втручання**

Читайте на сторінці **21**



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 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.¹

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.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 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. АДЕНУРІК® 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 АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® 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 ¹⁴C-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 Аденурік®, затвердженій 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.
Аденурік® 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**

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

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

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

ІН-АЛІТЕР

IN-Aliter



● периндоприл + індапамід

**Тиск нормальний відтепер,
бо приймаю Алітер!**

ОГОЛОШЕННЯ
*Віддали тачанку безкоштовно
 – бо мені вже не потрібний.
 Селен Марков 095 286 90 02*

095 286 90 02
 095 286 90 02
 095 286 90 02
 095 286 90 02
 095 286 90 02
 095 286 90 02



АЛІТЕР – ЄДИНИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ У СУЧАСНИХ КОМБІНАЦІЯХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ІН-Алітер

Показання. Дозування 2 мг/ 0,625 мг: есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів. Дозування 4 мг/ 1,25 мг: есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів; у разі необхідності додаткового контролю артеріального тиску при застосуванні периндоприлу як монотерапії. Дозування 8 мг/ 2,5 мг: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, які потребують застосування периндоприлу у дозі 8 мг та індапаміду у дозі 2,5 мг.

ІН-АЛІТЕР 2 мг/0,625 мг	По 1 таблетці на добу, бажано вранці перед вживанням їжі
ІН-АЛІТЕР 4 мг/1,25 мг	
ІН-АЛІТЕР 8 мг/2,5 мг	

Протипоказання. Протипоказання щодо застосування периндоприлу: підвищена чутливість до периндоприлу або до будь-яких інших інгібіторів АПФ; ангіоедема (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або планування вагітності; одночасне застосування з препаратами, діючою речовиною яких є аліскірен, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); одночасне застосування з комбінацією сакубітріл/валсартан; екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»). Протипоказання щодо застосування індапаміду: гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів; порушення функції нирок тяжкого (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ступеня (для дозувань 2 мг/ 0,625 мг, 4 мг/ 1,25 мг та 8 мг/ 2,5 мг); порушення функції нирок помірного (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) ступеня (для дозування 8 мг/ 2,5 мг); печінкова енцефалопатія; тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія; цей лікарський засіб протипоказано призначати у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що може спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Протипоказання, пов'язані з лікарським засобом ІН-АЛІТЕР: підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини. Через відсутність достатнього клінічного досвіду ІН-АЛІТЕР не слід застосовувати: пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі; пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю.

Упаковка: по 30 таблеток (10*3) у блістері у паці з картону.

Категорія відпуску: за рецептом.

Виробник: ТОВ Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, 33.

Реєстраційне посвідчення № UA/17135/01/01, UA/17135/01/02, UA/17135/01/03 наказ МОЗ № 6 від 02.01.2019. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Інформацію надано скорочено. Перед призначенням треба ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

М.М. Долженко, д. мед. н., професор, І.В. Давидова, к. мед. н.; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Як знайти оптимальне рішення у виборі терапії артеріальної гіпертензії в пацієнта із поєднаною патологією?

Серед тих, хто звертається по медичну допомогу до лікаря загальної практики, частка осіб із поєднаною патологією становить понад 80% [14]. Значення проблеми коморбідності для практичної діяльності насамперед зумовлене тим, що наявність декількох захворювань із хронічним перебігом призводить до погіршення якості життя пацієнтів. Поліморбідні хвороби та стани можуть суттєво вплинути на діагностику й лікування. Сліпе використання положень рекомендацій та клінічних настанов без урахування клінічного стану конкретного пацієнта, зокрема наявності у нього супутньої та комбінованої патології, може спричинити погіршення результатів терапії та розвиток ускладнень [14].

Особливо актуальною вважають коморбідну патологію у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), оскільки серцево-судинні захворювання (ССЗ) на даний час залишаються однією з головних причин смертності (4,3 млн людей/рік) в індустріально розвинутих країнах [1]. Саме АГ є основним фактором ризику багатьох патологічних станів і ССЗ, таких як атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), серцева недостатність (СН), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), цереброваскулярні захворювання (ішемічні й геморагічні інсульти), ниркова недостатність [2].

Зважаючи на поширеність АГ та її ускладнень, ефективне проведення профілактичних і лікувальних заходів сприятиме зниженню захворюваності населення на АГ, ІХС, судинні ураження мозку, смертності від ускладнень АГ, збільшенню загальної тривалості й якості життя. З огляду на ці завдання, важливим моментом є правильний вибір препарату, який слугуватиме основою антигіпертензивної терапії. Призначення антигіпертензивних препаратів залежить від початкових величин артеріального тиску (АТ), наявності факторів серцево-судинного (СС) ризику та супутніх захворювань [3].

У рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2018) перевага надається поєднанню кількох лікарських засобів в одній таблетці. Застосування комбінованих антигіпертензивних засобів показане більшості пацієнтів, оскільки такий підхід покращує прихильність до лікування та являє собою більш спрощений і зручніший терапевтичний алгоритм [15].

Лікування хворих на АГ у поєднанні з ІХС

У повсякденній клінічній практиці дуже часто трапляється саме поєднання АГ з ІХС. За поширенням, наслідками для СС-системи і ризиком розвитку ускладнень АГ та ІХС є найбільш значущою соціальною проблемою [4]. Контроль АТ у хворих на ІХС є дуже важливим, оскільки вірогідність появи повторних коронарних подій значною мірою залежить від його показників. Слід особливо відмітити, що наявні схеми медикаментозної терапії цього коморбідного стану базуються головним чином на даних доказової медицини.

Залежно від віку хворого необхідно досягати цільового рівня офісного АТ. Так, у віковому діапазоні 18–65 років систолічний АТ (САТ) повинен бути ≤ 130 мм рт. ст. при добрій переносимості лікування, але ≥ 120 мм рт. ст. (І, А). Якщо пацієнтові понад 65 років, цільове значення офісного САТ має становити від 130 до < 140 мм рт. ст. за хорошої переносимості препаратів (І, А). Цільовий рівень діастолічного АТ (ДАТ) для хворих будь-якого віку з АГ та ІХС повинен перебувати в межах від 70 до 80 мм рт. ст. (І, С).

Стратегія лікування АГ у пацієнтів з ІХС

Крок 1. Потрібно починати лікування з подвійної комбінації в одній таблетці: інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) + β -блокатор (ББ) або антагоністи кальцію (АК). Також це може бути ББ + діуретик. На додачу, доцільно розглянути монотерапію у групі низького ризику АГ 1-го ст. або в літніх пацієнтів (> 80 років) чи ослаблених хворих.

Крок 2. Цей етап передбачає застосування потрібної комбінації з вищезгаданих лікувальних засобів

в одній таблетці. Необхідно розглянути початок терапії, коли систолічний АТ становить ≥ 130 мм рт. ст. у пацієнтів із високим ризиком виникнення ССЗ.

Крок 3. Призначення потрібної комбінації препаратів + спіронолактон або інший лікарський засіб (діуретик, α - або β -блокатор). За потреби варто розглянути направлення до спеціалізованого центру для наступного обстеження (ESC/ESH, 2018).

Активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє важливу роль у формуванні атерогенезу, виникненні та прогресуванні АГ, гіпертрофії ЛШ, ІХС, ремоделюванні серця і судин, порушенні ритму, аж до розвитку термінальної хронічної СН і мозкового інсульту. Саме тому у пацієнтів із високим і дуже високим ризиком препаратами вибору слід вважати іАПФ або БРА, які є блокаторами РААС.

Докази сприятливого впливу ББ на СС-прогноз, протиішемічна, антигіпертензивна й антиаритмічна дія, досить хороша переносимість визначили ББ як препарати вибору в лікуванні хворих на АГ й ІХС. Після перенесеного ІМ раннє призначення ББ, іАПФ, а за їхньої непереносимості – БРА знижує ризик смерті [16].

За даними клінічних досліджень, АК не лише допомагають у контролі за рівнем АТ, але й поліпшують прогноз у пацієнтів з ІХС на тлі АГ. Одночасно були доведені судинно-протекторні ефекти цього класу препаратів. У дослідженні INVEST показано, що АК (верапаміл) і ББ (атенолол) мають однакову клінічну ефективність щодо ризику розвитку ускладнень у хворих на АГ в комбінації з ІХС [18]. Дослідники припускають, що це пов'язано зі здатністю верапамілу не тільки знижувати частоту серцевих скорочень за допомогою прямого впливу на синусовий вузол, але й зменшувати активність симпатичної нервової системи за рахунок зниження рівня норадреналіну в плазмі, тоді як на тлі приймання ББ його рівень зростає. Крім того, АК метаболічно вигідніші, ніж ББ, тому при супутньому цукровому діабеті (ЦД) або дисліпідемії перевагу віддають саме АК, щоб іще більше не погіршити вуглеводний і ліпідний обмін.

Лікування осіб з АГ та супутнім ЦД

На сьогодні ЦД та АГ розглядаються як взаємопов'язані хвороби, кожна з яких водночас є додатковим чинником ризику розвитку атеросклерозу й ССЗ [7]. Внаслідок їхнього поєднання посилюється дисфункція ендотелію, виникають мікро- і макросудинні ускладнення, значно підвищується АТ, розвиваються гіпертрофія міокарда, ішемія та СН [17].

Починати антигіпертензивну терапію необхідно у пацієнтів із ЦД при АТ $> 140/90$ мм рт. ст. В осіб із ЦД, які отримують антигіпертензивні препарати, рекомендовано:

- зниження САТ до цільового рівня ≤ 130 мм рт. ст. (при гарній переносимості ліків), але ≥ 120 мм рт. ст. (І, А);
- у літніх пацієнтів (> 65 років) – досягнення цільового значення САТ від 130 до < 140 мм рт. ст. (І, А);
- досягнення цільового показника ДАТ < 80 , але ≥ 70 мм рт. ст.

Потрібно починати терапію з комбінації блокатора РААС з АК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком (І, А) [11]. При аналізі результатів найбільш масштабних клінічних досліджень із вивчення препаратів, що впливають на активність РААС, було показано, що тільки фіксована комбінація периндоприлу та індапаміду не лише знизила ризик прогресування

ниркової недостатності, але й поліпшила виживаність хворих (Patel et al., 2007). В Україні однією з відомих фіксованих комбінацій іАПФ та діуретика є Ін-Алітер – препарат, до складу якого входять іАПФ тривалої дії периндоприл і тіазидоподібний діуретик індапамід.

При розрахунковій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м³ призначення тіазидних/тіазидоподібних діуретиків слід уникати, за потреби у діуретичній терапії слід розглянути застосування петльових діуретиків [11].

Лікування хворих на АГ у поєднанні з ожирінням

Актуальність даної теми зумовлена тим, що в усьому світі останніми роками спостерігається значне збільшення частки осіб із надлишковою масою тіла [5]. Ожиріння на даний час розглядають як один з основних факторів, які призводять до розвитку захворювань та є головними причинами смертності серед дорослого населення. Насамперед мова йде про розвиток ЦД 2-го типу, а також ССЗ та онкологічних захворювань [5, 7, 12]. Відомо, що при ожирінні ризик розвитку АГ – фактора, який також значно впливає на появу ССЗ, як-то інфаркти й інсульти, підвищується втричі порівняно з людьми, що мають нормальну вагу [12].

Коли саме починати лікування у таких хворих? Європейські рекомендації щодо ведення пацієнтів з АГ (2018) передбачають необхідність початку терапії АГ при офісному значенні АТ $> 140/90$ мм рт. ст., окрім пацієнтів віком від 80 років.

При лікуванні осіб з АГ та ожирінням рекомендовано:

- зниження САТ до цільового рівня ≤ 130 мм рт. ст. (при гарній переносимості), але ≥ 120 мм рт. ст. у хворих віком 18–64 роки;
- у літніх пацієнтів (> 65 років) – досягнення цільового значення САТ від 130 до < 140 мм рт. ст.;
- досягнення цільового показника ДАТ < 80 , але ≥ 70 мм рт. ст. для хворих будь-якого віку.

Перш ніж розпочинати лікування осіб з АГ й ожирінням, насамперед необхідно зменшити масу тіла пацієнтів і ступінь абдомінального ожиріння, які мають важливе значення для зниження частоти ССЗ.

У хворих з ожирінням терапію необхідно починати із поєданого застосування препаратів, що зменшують активність РААС (іАПФ і сартани) або симпатичної нервової системи (ББ і недигідропіридинові АК), та діуретиками. Останні у малих дозах і в комбінації з іншими ліками, такими як іАПФ та БРА, можуть відігравати центральну роль у лікуванні осіб з АГ при коморбідності з ожирінням. Таким пацієнтам можна призначити фіксовану комбінацію іАПФ (периндоприл) і діуретика (індапамід), наприклад, препарат Ін-Алітер.

Якщо вибирати ББ для лікування пацієнтів з ожирінням або метаболічним синдромом, то це повинні бути лікарські засоби з особливими властивостями, як-то карведилол і небіволлол. Водночас встановлено, що недигідропіридиновий АК верапаміл може не тільки суттєво знижувати АТ, але й зменшувати активність симпатичної нервової системи [18].

Лікування пацієнтів з АГ та коморбідною хронічною хворобою нирок

Поширеність АГ серед осіб із хронічною хворобою нирок (ХХН) становить близько 50%, а для 20–25% хворих на ниркову недостатність характерний так званий гіпертензивний нефросклероз. Поява АГ у пацієнтів на ранніх стадіях ХХН асоційована із швидким подальшим прогресуванням ураження нирок та розвитком ниркової недостатності. Крім того, СС-ускладнення в осіб із ХХН виникають частіше, ніж ниркова недостатність [6].

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Своєю чергою наявність ознак ураження нирок у хворих на АГ є додатковим фактором ризику розвитку ускладнень із боку СС-системи; в осіб із протеїнурією >300 мг/добу він у 3,5 рази вищий, ніж за її відсутності [6]. Слід зауважити, що такі пацієнти нерідко мають вазоренальну гіпертензію, діабетичну нефропатію, вторинну АГ при захворюваннях нирок і, навпаки, ХХН може виникнути внаслідок ураження нирок на тлі АГ.

ХХН — поширений фактор рефрактерної АГ, і доволі часто таким хворим достатньо призначити інтенсивнішу антигіпертензивну терапію, щоб покращити контроль АТ. Починати таке лікування необхідно в осіб із ХХН (діабетичною і недіабетичною) віком 18–79 років при АТ >140/90 мм рт. ст. (І, А). Якщо хворому більш ніж 80 років, терапію ініціюють за АТ >160/90 мм рт. ст.

При лікуванні пацієнтів з АГ і ХХН, незалежно від віку, необхідно досягати цільового рівня САТ <140 мм рт. ст., але $\geq$ 130 мм рт. ст. (при гарній переносимості) (І, А). Цільовий показник ДАТ для хворих будь-якого віку з АГ і ХХН має перебувати в діапазоні від 70 до 80 мм рт. ст. [11].

Ведення цього контингенту хворих має деякі особливості: необхідність досягнення цільового рівня АТ і більшу рефрактерність АГ до звичайного лікування. У зв'язку з цим для досягнення цільового АТ переважно потрібна комбінована терапія. Для початкового лікування рекомендовано застосовувати поєднання блокаторів РААС з АК чи діуретиками (І, А). Тому таким хворим вже на першому кроці терапії можливе призначення фіксованої комбінації іАПФ і діуретика (препарат Ін-Алітер).

Стратегія фармакотерапії АГ у поєднанні з ХХН

Крок 1. Необхідно починати лікування з подвійної комбінації в одній таблетці: іАПФ або БРА + АК. Також це можуть бути іАПФ (або БРА) + діуретик.

Крок 2. Рекомендовано використовувати потрібну комбінацію в 1 таблетці: іАПФ або БРА + АК + діуретик.

Крок 3. Доцільно призначити потрібну комбінацію ліків + спіронолактон або інший препарат (2 табл.).

Також потрібно розглянути призначення ББ на будь-якому етапі лікування за наявності особливих показань, як-от СН, стенокардія, перенесений ІМ, фібриляція передсердь (ФП), вагітність (планування вагітності) [11].

Лікування хворих з АГ і порушеннями ритму серця

АГ — найважливіший фактор ризику розвитку ФП. Її наявність істотно підвищує вірогідність появи ССЗ та смертності, приблизно у 2–5 разів — емболічного інсульту. З'ясовано, що збільшена маса міокарда ЛПШ і розширення лівого передсердя є незалежними предикторами виникнення ФП [12].

Стратегія фармакотерапії АГ та супутньої ФП

Крок 1. Необхідно починати лікування з подвійної комбінації в одній таблетці: іАПФ або БРА + ББ чи недигідропіридиновий АК. Також це можуть бути ББ + АК. Проте важливо зауважити, що одночасне призначення ББ і АК можливе лише для пероральних препаратів і передбачає застосування дигідропіридинових АК. Одночасне пероральне призначення ББ і недигідропіридинових АК потребує пильного контролю, і така комбінація ліків не рекомендована. Одночасне внутрішньовенне використання ББ і недигідропіридинових АК забороняється [12].

Крок 2. Доцільно застосовувати потрібну комбінацію в одній таблетці: іАПФ або БРА + ББ + дигідропіридиновий АК, або ж діуретик чи ББ + дигідропіридиновий АК + діуретик.

Стратегія фармакотерапії АГ у поєднанні з тахікардією та зниженою фракцією викиду

Крок 1. Рекомендовано починати лікування з іАПФ або БРА + діуретик (чи петльовий) + ББ.

Крок 2. Доцільно застосовувати іАПФ або БРА + діуретик (чи петльовий) + ББ + антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Лікування хворих на АГ і СН

АГ залишається однією з найважливіших причин виникнення хронічної СН. У розвинутих країнах 1–2% дорослої популяції страждає на ССЗ. У віці 55 років ризик розвитку СН у чоловіків становить 33%, у жінок — 28%. Після 65 років кожен шостий пацієнт має прояви СН, а після 70 — кожен десятий [9].

Рекомендації з лікування АГ у пацієнтів із СН

Як початкову терапію АГ за наявності застійної СН рекомендовано іАПФ, БРА, ББ, петльові, тiazидні діуретики й антагоністи альдостерону. Значна користь іАПФ порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами полягає у вищій ефективності щодо впливу на регрес гіпертрофії міокарда ЛПШ — важливого фактора ризику розвитку застійної СН, ІМ та потенційно фатальних шлуночкових аритмій. Саме тому їм слід віддавати перевагу при лікуванні цієї категорії хворих на АГ. У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту або за наявності стенокардії можуть бути призначені АК дигідропіридинового ряду. Недигідропіридинові АК не використовують через імовірність погіршення скорочувальної здатності міокарда й посилення симптомів систолічної СН.

Амлодипін або гідралазин є варіантом вибору за неефективності комбінації іАПФ (або БРА), ББ, АМР і діуретиків. Призначення фелодипіну можна розглянути для зниження АТ за відсутності користі при застосуванні комбінації іАПФ (або БРА), ББ, АМР і діуретиків.

Лікування хворих на АГ і хронічне обструктивне захворювання легень

Незважаючи на те що, за даними літератури, АГ у середньому наявна в 35% пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), досі ця асоціація є недостатньо вивченою і становить вагомий науковий інтерес [11]. Для лікування АГ в осіб із ХОЗЛ найчастіше застосовують АК, іАПФ, діуретики. Препаратами вибору вважають АК у зв'язку з вазодилатаційним впливом на артерії малого та великого кіл кровообігу, бронходилатаційною дією на гладкі м'язи не лише артерій, але й бронхіального дерева, що є підґрунтям для їхнього призначення у комплексній терапії бронхообструктивного синдрому. АК не погіршують бронхіальної прохідності, не зумовлюють гіпокаліємії, не мають прокашльового ефекту. Бронходилатаційну дію доведено у фенілалкіламінів — верапамілу і дигідропіридинів, меншою мірою — бензотіазепінів [8].

Вазодилатаційний та антиатерогенний ефекти АК є підставою для їхнього застосування у пацієнтів літнього віку з ХОЗЛ та супутнім атерогенним ураженням судин, зокрема периферичних артерій. Позитивний вплив АК на церебральний кровообіг визначає переваги їхнього вибору при призначенні хворим старших вікових груп [8].

Окрім ефективного зниження системного АТ та нормалізації його добового ритму, відновлення порушеної функції ендотелію, іАПФ також знижують вазоконстрикцію, тиск у легеневій артерії, обмежують розвиток облітерації дихальних шляхів, зменшують активність запального процесу й не чинять бронхоспастичної дії. Препарати не впливають на бронхіальну прохідність, однак слід пам'ятати, що одним з їхніх небажаних ефектів є кашель. Хоча він не пов'язаний із бронхообструкцією, все ж може суттєво погіршувати якість життя осіб із ХОЗЛ, а у низці випадків — помилково розцінюватися як загострення легеневого захворювання [8].

Комбінація іАПФ та діуретика дозволяє не лише досягти виразнішого гіпотензивного ефекту, але й дає можливість знизити дозу складових та за рахунок цього нівелювати можливі небажані явища, як-то електролітний дисбаланс, метаболічні зсуви тощо. Тому таким хворим доцільно призначати фіксовану комбінацію іАПФ тривалої дії периндоприлу і тiazидоподібного діуретика індапаміду, який має менш виразний гіпокаліємічний ефект (Ін-Алітер).

ББ до недавнього часу вважали протипоказаними при ХОЗЛ, оскільки при їхньому призначенні блокуються не лише β_1 -адренорецептори, що забезпечує антигіпертензивний ефект, але й β_2 -адренорецептори — це може призвести до збільшення тону середніх і дрібних бронхів, погіршення вентиляції, гіпоксемії, що клінічно проявляється посиленням задишки і підвищенням частоти дихання. Після створення високо-селективних β_1 -блокаторів, а також препаратів із подвійним механізмом дії — β - і α -блокаторів, думка щодо їхнього призначення при ХОЗЛ стала іншою. Так, наявність бронхіальної астми вважається протипоказанням до призначення ББ, але ХОЗЛ не є протипоказанням до застосування цих препаратів [8].

У деяких пацієнтів із ХОЗЛ (супутні тахіаритмії, стенокардія) потенційні переваги від використання ББ можуть перевищувати ризик погіршення функції легень, тож у певних випадках можливе застосування цих препаратів. Їхнє призначення слід розпочинати з мінімальної дози

під контролем електрокардіограми і бронхіальної прохідності, якщо вона знижується — лікування припиняють.

Для усунення частих надшлуночкових екстрасистол і профілактики пароксизмів ФП разом зі зниженням АТ можуть бути ефективні АК як-от верапаміл або дилтіазем, аміодарон. Ці препарати не поєднують між собою. Верапаміл і дилтіазем у багатьох хворих виявляються активнішими щодо надшлуночкових аритмій. Аміодарон доцільно застосовувати для профілактики пароксизмів ФП, якщо вони часті (більш ніж один раз на місяць), незважаючи на нормалізацію АТ [10].

Таким чином, на сьогодні в арсеналі лікаря є сучасні високоефективні засоби, які дозволяють на довготривалий період стабілізувати стан хворого, попередити розвиток ускладнень навіть за наявності поліморбідності. Завдання лікаря полягає в тому, щоб у кожному конкретному випадку підібрати найбільш раціональну комбінацію препаратів, режим їхнього приймання і переконати хворого дотримуватися всіх рекомендацій.

Серед фіксованих комбінацій поєднання іАПФ із діуретиком (Ін-Алітер) залишається однією з найбільш прийнятних для терапії АГ, оскільки, крім антигіпертензивного потенціалу, препарат має здатність запобігати нирковим, коронарним ускладненням і цереброваскулярним подіям, прогресуванню атеросклерозу, виникненню нових випадків ЦД і досягати статистично значущого зниження загальної смертності [19].

Ін-Алітер наявний у декількох формах — низкодозова комбінація (2 мг периндоприлу і 0,625 мг індапаміду), яку можна призначати від самого початку лікування у хворих із підвищенням АТ І–ІІ ст., та поєднання терапевтичних доз (4 мг периндоприлу і 1,25 мг індапаміду). Крім того, для тяжких пацієнтів з АГ і підвищенням АТ ІІІ ст. ймовірно застосування ще однієї комбінації терапевтичних доз — 8 мг периндоприлу і 2,5 мг індапаміду.

Ам-Алітер — це фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну (таблетки 4/5, 4/10, 8/5, 8/10 мг), показана для лікування пацієнтів з АГ та ІХС. На думку голови ESC, професора Роберто Феррарі, ця комбінація — відмінний вибір для уповільнення або зупинки прогресування СС-континууму в осіб з АГ [13].

Результати одного з найбільших у Європі досліджень ASCOT за участю пацієнтів з АГ показали, що комбінована терапія амлодипіном/периндоприлом, що входять до складу препарату **Ам-Алітер**, значно перевершує за ефективністю традиційні комбінації, досягаючи зниження ризику загальної смерті на 11%, кардіоваскулярної — на 24%, інсульту — на 23%, всіх СС-ускладнень — на 13%, а також нових випадків розвитку ЦД на 30% [20]. Терапія лікарським засобом **Ам-Алітер** відрізняється хорошою переносимістю, що надзвичайно важливо для збереження високої прихильності до лікування.

На додачу, варто відзначити, що **Ін-Алітер** та **Ам-Алітер** пройшли відкриті рандомізовані дослідження з оцінки біоеквівалентності оригінальним лікарським засобом (Ноліпрел та Бі-Престаріум). Генеричні препарати довели свою відповідність за всіма аналізованими фармакокінетичними параметрами оригінальним лікам. Разом із високою антигіпертензивною ефективністю **Ін-Алітер** та **Ам-Алітер** відрізняються чудовою переносимістю, що пояснюється особливостями фармакодинаміки компонентів.

Ми маємо свій досвід застосування цих комбінованих антигіпертензивних засобів серед хворих, які звертали-ся за консультацією на кафедру кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. В результаті проведеної роботи виявлене достовірне збільшення кількості пацієнтів з АГ і різноманітними коморбідними станами, які досягли цільового рівня АТ на тлі застосування препаратів **Ін-Алітер** та **Ам-Алітер**. Окрім того, при їхньому використанні спостерігали підвищення фізичної та психічної активності, настрою, покращення самопочуття, що підтверджувалося показниками шкал SAN і HeartQoL.

З огляду на те, що одним з основних чинників, які лімітують ефективність лікування АГ, особливо у нашій країні, є його висока вартість, використання генеричних препаратів **Ін-Алітер** та **Ам-Алітер** (виробництва компанії «Мікрохім», Україна) дозволить не тільки поліпшити перебіг АГ та попередити її ускладнення, але й дозволить зменшити витрати на терапію як пацієнтів, так і системи охорони здоров'я загалом. Завдяки оптимальному співвідношенню ефективності й ціни вітчизняних препаратів, а також доступності для всіх категорій хворих, які їх потребують, **Ін-Алітер** та **Ам-Алітер** необхідно рекомендувати для широкого використання в Україні.

Список літератури знаходиться в редакції

Лікування ураження нирок при подагрі

Цьогоріч у вересні на базі сучасної платформи для обміну медичним досвідом і знаннями Medical Hub Odrex (м. Одеса) відбулася науково-практична конференція «Ревматологія XXI століття». Лікарі-практики та науковці обговорювали питання найсучасніших методів терапії остеопорозу та його ускладнень, фіброміалгії, серонегативних спондилоартритів й інших ревматичних захворювань. У межах заходу новими інсайтами і трендами діагностики й лікування ураження нирок при подагрі з аудиторією поділилася к. мед. н., доцент Стелла Вікторівна Кушніренко (Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ).

Актуальність проблеми полягає в тому, що кількість осіб із хронічною хворобою нирок (ХХН) щорічно зростає, включно з пацієнтами, які потребують проведення нирково-замісної терапії (НЗТ), а саме гемодіалізу, перитонеального діалізу та трансплантації нирки. Тож що являє собою ХХН, та за якими критеріями слід встановлювати цей діагноз? ХХН визначається як порушення структури або функції нирок >3 місяців (Kidney International Supplements, 2013).

До основних критеріїв ХХН відносяться:

- маркери пошкодження нирок (≥ 1):
- альбумінурія: рівень екскреції альбуміну (PEA) ≥ 30 мг/добу;
- співвідношення альбумін/креатинін (САК) ≥ 30 мг/ммоль;
- зміни осаду сечі; електролітні та інші порушення, зумовлені тубулярними розладами;
- гістологічно підтверджені аномалії;
- структурні аномалії, виявлені за допомогою тих чи інших методів візуалізації;
- трансплантація нирки в анамнезі;
- зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ): < 60 мл/хв/1,73 м² (категорії ХХН 3а).

В основу класифікації ХХН покладена ШКФ, що у нормі в осіб до 45 років складає ≥ 90 мл/хв/1,73 м². Після 45 років настає фізіологічна щорічна втрата ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м². Таким чином, для старшої вікової групи прийнятним діапазоном ШКФ є 60–89 мл/хв/1,73 м². Ренопротекція ефективна за умови ШКФ > 45 мл/хв/1,73 м², якщо ШКФ < 44 мл/хв/1,73 м² (3b стадія ХХН), переважно будь-яке лікування розглядається через призму симптоматичного.

Це особливо важливо для лікарів, які використовують у своїй рутинній практиці антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС): блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). При діагностованій ХХН 3b рекомендовано мінімізувати дозу препаратів даної групи або взагалі відмовитися від них через зростання ризику розвитку хронічної гіперкаліємії і відповідно кардіо-васкулярних ускладнень (Kidney International Supplements, 2013).

Сучасна система стратифікації прогнозу ХХН і ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності (ТЧНН), запропонована експертною групою KDIGO, базується на двох найважливіших характеристиках: **рівні ШКФ та рівні екскреції альбуміну (PEA), референтні значення якої відповідають категоріям A1, A2 та A3 (рис. 1).**

Згідно даним реєстру Європейської Ниркової Асоціації-Європейської Асоціації з Діалізу і Трансплантації (ERA-EDTA, 2016), серед осіб, які розпочали НЗТ в 2016 р., домінують хворі на цукровий діабет (ЦД) – 23%, артеріальну гіпертензію (АГ) – 15%, гломерулонофрит – 12% на відміну від дитячої популяції, основною причиною у якої є – вроджені вади розвитку нирок і органів сечової системи (36,4%).

Одна з найважливіших тем, озвучених С.В. Кушніренком, була присвячена новим біомаркерам, що вивчають при ХХН (Fasset et al., 2011). Для оцінки функції нирок визначають рівень цистатина С, β -трапе протеїна, β_2 -мікроглобуліна. При ураженні клубочків клінічно значущими біомаркерми є пододцин, нефрин, подокаліксин, для виявлення патології тубулоінтерстицію – NGAL, KIM-1, NAG, L-FABP тощо. Спікер акцентувала увагу аудиторії на уромодуліні (білок Тамма – Хорсфалла), що має унікальне значення серед біомаркерів ХХН. Він не є маркером ушкодження нирок, проте відображає стан фенотипу каналцевого епітелію та розвиток тубулоінтерстиційного фіброзу. Приклади захворювань, пов'язаних з мутаціями гена уромодуліну: гіперурикемічна нефропатія, сімейна ювенільна, медулярна кистозна

хвороба, гломерулокистозні захворювання нирок, ниркова тубулярна агенезія.

Співвідношення уромодулін/креатинін в сечі розглядається, як потенціальний клінічний біомаркер у пацієнтів з ХХН і подагрю (Wu C.H., Med. Princ. Pract., 2019). У цьому контексті лекторка нагадала шановній аудиторії, що подагра – це системне тофусне захворювання, яке характеризується відкладенням кристалів моноурата натрію у тканинах і розвитком запалення в осіб із гіперурикемією, що зумовлено зовнішніми та/або генетичними факторами. Подагра має високий ступінь коморбідності – до п'яти різних супутніх патологій.

Окрім того, доповідачка зауважила, що не тільки подагра, але і гіперурикемія асоціюється з багатьма нозологіями такими як:

- ожиріння (80%);
- метаболічний синдром (68%);
- хронічний коронарний синдром (30%);
- мієлопроліферативні захворювання.

Гіперурикемія часто є наслідком тривалого застосування тих, чи інших медикаментів (антигіпертензивні, діуретики, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати), хіміотерапії.

Гіперурикемія відіграє ключову роль у прогресуванні кардіо-ренального метаболічного синдрому, сечокам'яної хвороби (СКХ), є незалежним фактором виникнення і прогресування ХХН. На думку експертів Європейської антиревматичної ліги (EULAR), «золотим стандартом» діагностики подагри є виявлення кристалів моноурата натрію в синовіальній рідині або вмісті тофуса, що відображає патогенетичну сутність хвороби. До позасуглобових проявів гіперурикемії та подагри відносяться ураження нирок: гостра сечокисна нефропатія, уратний нефролітіаз, хронічний тубулоінтерстиціальний

нефрит, губчаста нирка. У лікуванні подагри важливою складовою є модифікація способу життя: зниження ваги, відмова від вживання алкоголю, надмірного споживання м'яса і морепродуктів (EULAR, 2016).

Гіпоурикемічну терапію призначають хворим, які входять до групи ризику (АГ, ожиріння, гіперліпідемія, ЦД), і тим, у кого діагностовано клінічні прояви подагри (наявність тофусів або СКХ в анамнезі). На думку спікера, метою лікування є не лише банальне зниження підвищеного рівня сечової кислоти (СК), але й гальмування прогресування ХХН і зниження кардіо-васкулярних ризиків. Гіпоурикемічна терапія спрямована на посилення виведення сечової кислоти нирками (досягається застосуванням урикозуриків), зменшення утворення сечової кислоти за рахунок пригнічення ксантиноксидази і пряму деградацію розчинних уратів. Своєю чергою, постійний контроль рівня СК < 360 мкмоль/л зменшує до 0 число нападів подагри і попереджає розвиток відстрочених ускладнень.

Лектор підкреслила, що в кардіоревматологічному арсеналі на рівень СК впливає ряд препаратів: лозартан знижує рівень СК, проте підвищує сироватковий калій, β -блокатори та діуретики збільшують вміст СК. Цікавим є те, що ацетилсаліцилова кислота проявляє неоднозначний ефект: в малих дозах – підвищує рівень СК, у великих – знижує (Borghesi et al., 2015). Урикозастатичний ефект чинять три сполуки – алопуринол, фебуксостат і пеглотиказа.

Переваги фебуксостату перед алопуринолом:

- селективний інгібітор ксантиноксидази;
- подвійний спосіб виведення печінкою і нирками (50/50) на відміну від алопуринолу, який виводиться тільки нирками;
- не залежить від прийому їжі, слід застосовувати один раз на добу (алопуринол слід

приймати після їжі; дози > 300 мг діляться на декілька прийомів);

- не потребує корекції дози в осіб із легким та помірним порушенням функції нирок, у пацієнтів похилого віку (алопуринол потребує зменшення дозування);
- не потребує корекції дози при одночасному використанні з НПЗП, варфарином, гіпотіазидом на відміну від алопуринолу;
- має значно меншу кількість побічних ефектів за рахунок селективної блокади ксантиноксидази в печінці.

У серпні 2017 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) дозволило використання фебуксостату в дозі 40 мг/добу пацієнтам із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв, що відповідає ХХН 4 ст.

В Україні зареєстрований препарат Аденурик® компанії «Берлін-Хемі» (діюча речовина – фебуксостат) у дозах 80 і 120 мг. У ревматологічній практиці його використовують для уникнення/зменшення больового синдрому, розмірів тофусів, в урологічній терапії – для зниження ризику рецидивного утворення конкрементів, в загально-терапевтичній практиці – для уникнення і мінімізації виникнення серцево-судинних катастроф і гальмування прогресування ХХН. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматологів (ACR, 2012), стартова доза препарату Аденурик становить 40 мг/добу, збільшення до 80 мг можливе не раніше ніж за два тижні, якщо це необхідно для досягнення цільового рівня СК < 360 мкмоль/л і наступного жорсткого контролю.

У порівняльному дослідженні CJASN (2013) було показано, що фебуксостат позитивно впливає на рівень екскреції сечової кислоти з сечею, знижуючи її на 59,3% через три місяці лікування, порівняно з алопуринолом – на 39,1%, через шість місяців – на 58,6 і 36,4% відповідно.

Доведено, що зменшення вмісту СК 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) сприяє поліпшенню функції нирок (Yamaguchi et al., 2017). Використання фебуксостату позитивно впливає на рівень ШКФ та знижує PEA, що підтверджує його ренопротекторну дію (Kidney Res Clin Pract, 2017).

У вітчизняному дослідженні М.Д. Тронько та співавт. (2017), які вивчали ефективність фебуксостату в дозі 40 мг, взяли участь 67 пацієнтів з уратною нефропатією, ЦД 2-го типу й АГ. Згідно з отриманими результатами, автори дійшли таких висновків:

1. Фебуксостат у складі комплексної терапії продемонстрував високу ефективність та безпеку у 86,7% пацієнтів: на 10,2% знизився рівень СК у сироватці крові порівняно із групою контролю і на 22,3% знизилась екскреція сечової кислоти з сечею через 1 місяць лікування.

2. Використання фебуксостату сприяло нормалізації обмінних процесів, $\downarrow$ PEA; рівень екскреції альбуміну до призначення терапії у 52,4% хворих не перевищував 300 мг/добу, а у 47,6% пацієнтів становив > 300 мг/добу. Через місяць комплексного лікування із застосуванням фебуксостату кількість пацієнтів із протеїнурією (> 300 мг/добу) зменшилась до 42,9%, у групі контролю – до 45,2%.

3. Збільшення ШКФ ($+2$ мл/хв). До призначення лікування ШКФ у середньому становила $76,20 \pm 1,19$ мл/хв/1,73 м². При контрольному обстеженні через місяць у пацієнтів основної групи було відмічено позитивну тенденцію відносно поліпшення функціонального стану нирок, що відображав рівень ШКФ $78,3 \pm 1,24$ мл/хв/1,73 м² на відміну від групи контролю, в якій ШКФ через місяць лікування дорівнювала $74,6 \pm 1,35$ мл/хв/1,73 м².

Наприкінці доповіді Стелла Вікторівна підсумувала, що гіперурикемія і подагра можуть бути життєзагрозливими станами, але нові тенденції та здобутки ревматології й урології можуть ефективно знизити ризики прогресування ХХН і розвитку серцево-судинних катастроф. Препарат Аденурик® забезпечує швидке досягнення цільового рівня СК, її наступний жорсткий контроль і зворотній регрес депонованої СК.

Підготував **Денис Серебрянський**



Рівні персистуючої альбумінурії: опис і значення			
Рівні ШКФ (мл/хв/1,73 м ²): опис і значення			
Рівні ШКФ (мл/хв/1,73 м ²): опис і значення	1 ст.	Нормальна чи висока	≥ 90
	2 ст.	Незначно знижена	60-89
	3а ст.	Незначне чи помірне зниження	45-59
	3б ст.	Зниження від помірного до значного	30-44
	4 ст.	Значне зниження	15-29
	5 ст.	Ниркова недостатність	< 15

Рис. 1. Прогноз ХХН за рівнем ШКФ і категорії альбумінурії

Примітка: Адаптовано за KDIGO, 2012.

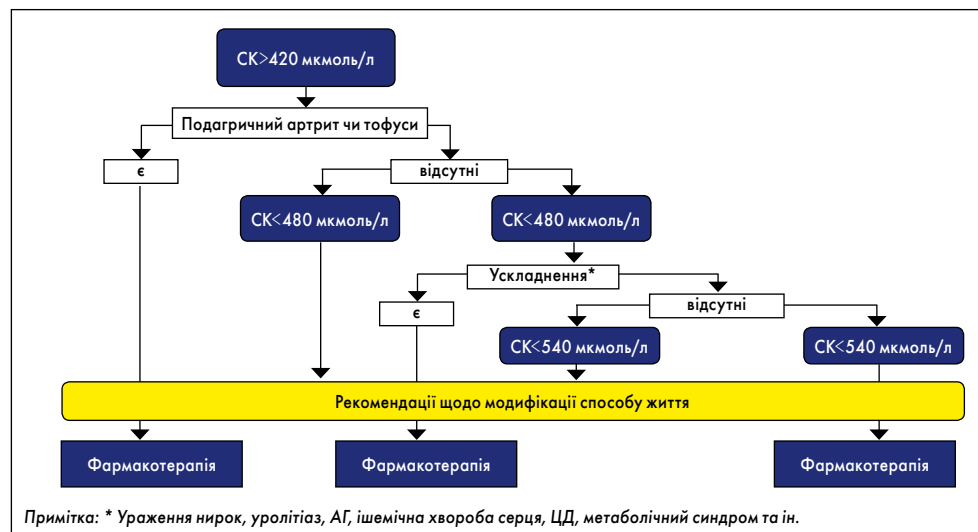


Рис. 2. Рекомендації щодо гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з гіперурикемією і подагрю
Примітка: Адаптовано за Yamanaka H., 2012.

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунітопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні анеризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньов'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоюмовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Як знайти оптимальне рішення у виборі терапії

артеріальної гіпертензії в пацієнта із поєднаною патологією?

М.М. Долженко, І.В. Давидова 3

Антитромботична терапія у пацієнтів із неклапанною

фібриляцією передсердь після перенесеного

гострого коронарного синдрому

та/або черезшкірного коронарного втручання 21

Клінічні рекомендації 26

РЕВМАТОЛОГІЯ

Тактика назначения лекарственных средств в периоперационный период

у больных ревматоидным артритом

И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, О.В. Синяченко, С.Х. Тер-Вартанян 12

Порівняльне дослідження Піаскледину

та замісної гормональної терапії

при менопаузі 15

Неочевидні питання імунобіологічної терапії

при ревматичних хворобах 17

Остеопороз: від ранньої діагностики

до ефективного лікування 25

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лікування ураження нирок

при подагрі 5

Інфаркт міокарда

при вузликовому поліартеріїті

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, А.Б. Безродний, М.І. Шевчук 10

Приховані та наявні прояви

залізодефіцитної анемії 22

Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії
у невідкладній кардіології»під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, оснований на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті

www.health-ua.com

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇІХ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ19–21 травня
2020 рокуНОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ
Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

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

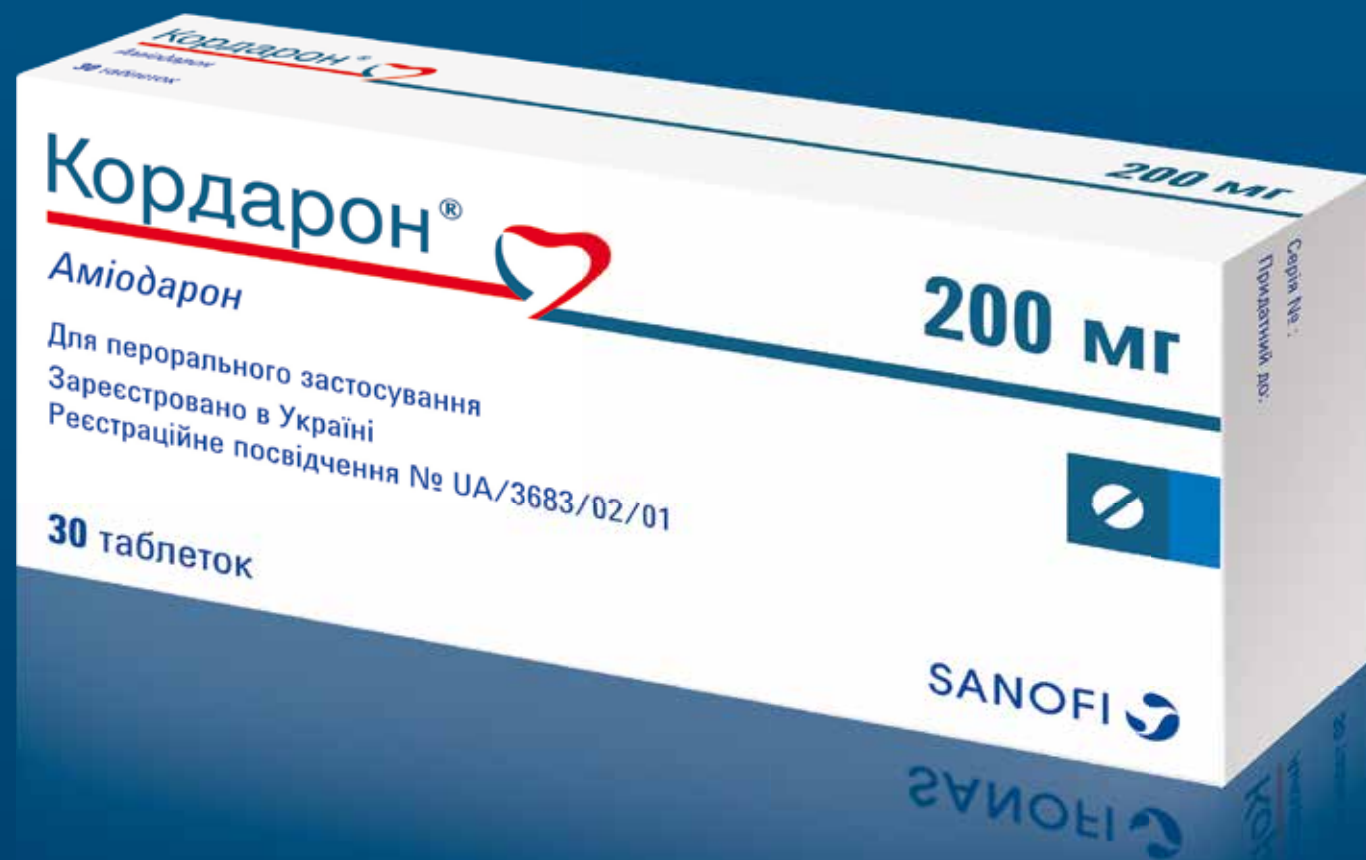
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99
info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

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

Інформація* про препарат КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; талапревір; кобіцистат. Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019.

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

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, вул. Жиланська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- 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
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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 та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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. Корпачев**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- 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 ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки 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 України, 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 та 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
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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 ІЗ 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; 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: грудень 2019 р.
Замовлення № ????. 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 2020 РІК!

Здоров'я® України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2020 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 — 570,00 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

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ [38419785] Пр/р [UA 253510050000026007628853200]

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: _____ П.І.Б. _____

Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців	(2020 р.)
	(передплатний індекс — 37639)	

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ [38419785] Пр/р [UA 253510050000026007628853200]

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: _____ П.І.Б. _____

Поштовий індекс та адреса платника _____

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців	(2020 р.)
	(передплатний індекс — 37639)	

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Г.В. Мостбауер, к. мед. н., М.Б. Джус, к. мед. н., А.Б. Безродний, к. мед. н., М.І. Шевчук; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Інфаркт міокарда при вузликовому поліартеріїті

Незважаючи на значне вдосконалення стратегій лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ) за останні десятиліття, цей недуг все ще лишається однією із провідних причин захворюваності та смертності у всьому світі [67]. Більш ніж у 80% випадків ІМ є наслідком стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій (КА), а у 5% випадків причиною фатального ІМ є неатеросклеротичне ураження КА [7, 82]. Однак за даними дослідження J. Saw et al., у жінок з ІМ віком ≤ 50 років за допомогою коронарографії (КГ) у 28,8% відзначали незмінні артерії, у 36,4% – атеросклеротичне, у 30,3% – неатеросклеротичне ураження КА та у 4,5% – етіологію не встановлено [69]. Стеноз КА неатеросклеротичного ґенезу може бути викликаний різними патологічними станами, як-то коронарит, дисекція, вроджені аномалії, аневризма, ектазія, емболія, фіброзно-м'язова дисплазія, вазоспазм, травма КА тощо [69, 82, 84]. Однією з потенційних, але відносно рідкісних причин ІМ є коронарит при системних васкулітах, зокрема вузликовому поліартеріїті (ВП) [67, 84].

ВП – некротизуючий васкуліт артерій середнього і дрібного калібру без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів або венул, що не пов'язаний із наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл [37]. ВП – захворювання, для якого характерні мультиорганні ураження із залученням до патологічного процесу ниркових та інших вісцеральних артерій і КА, які є другими за частотою, що уражаються при цьому захворюванні, за даними дослідження С. Canrolat et al. [9]. Діагностика ВП та ураження серцево-судинної системи (ССС) при цій патології утруднена, що зумовлено неспецифічністю симптомів на ранній стадії ВП, їхньою різноманітністю та асимптоматичним перебігом ураження КА [12, 30]. Слід зазначити, що залучення шлунково-кишкового тракту (ШКТ), нирок, серця і центральної нервової системи асоційоване з вищою смертністю осіб із ВП [31]. Своєю чергою розвиток ІМ при ВП погіршує прогноз таких пацієнтів [5, 51, 60].

Епідеміологія

Згідно з деякими повідомленнями, відмічають зниження захворюваності на ВП, що асоційований з інфекцією, викликану вірусом гепатиту В (HBV), унаслідок широкої поширеності вакцинації [62, 83]. Слід зазначити, що до часів поширеної вакцинації проти HBV-інфекції більше третини дорослих осіб із ВП хворіли на вірусний гепатит В. На даний час менш ніж 5% пацієнтів із ВП у розвинених країнах є HBV-інфікованими [46]. Захворюваність на ВП коливається від 0 до 1,6 випадків за рік на 1 млн населення у європейських країнах [20, 71]. Поширеність цієї патології за даними дослідження, проведеного у Франції, становить 30,7 (95% довірчий інтервал [ДІ 21-40]) випадку на 1 млн дорослого населення [46, 53]. ВП вражає осіб будь-якого віку, статі та етнічного походження, однак пік захворюваності спостерігають у період 40-60 років [20, 46, 53, 58, 72]. Проте є дані, що частіше хворіють чоловіки, ніж жінки із співвідношенням 2-3:1 [36, 86].

Етіологія та патогенез

Етіологія та патогенез ВП невідомі [6, 31]. Більшість випадків ВП є ідіопатичними [31, 81]. Окрім того, розвиток цього захворювання пов'язують із вірусною інфекцією, частіше – вірусом гепатиту В, рідше – гепатиту С, імунодефіциту людини, цитомегало- та парвовірусом В19 [31, 33, 46, 79]. Необхідно зазначити, що у патогенезі ВП важливу роль відіграють імунні механізми – відкладення імунних комплексів і клітинні імунні реакції [23, 33].

Патоморфологія

ВП характеризується фокальним, сегментарним, трансмуральним некротизуючим запаленням артерій м'язового типу середнього, рідше – малого калібру [6, 18, 31, 65, 72, 73, 81], здебільшого в місцях біфуркації [6, 31, 81, 87]. Патологічний процес

найчастіше починається з медії з поширенням на інтиму та адвентицію артерій, часто з пошкодженням еластичної мембрани [87]. Таким чином, у патологічний процес залучаються всі шари стінки артерії [23].

У гостру фазу ВП спостерігають запалення стінки артерії з фібриноїдним некрозом її середньої оболонки зі змішаними клітинними інфільтраціями, переважно з наявністю нейтрофілів, інколи – еозинофілів, а на пізніх стадіях переважає лімфоцитарна, макрофагальна та плазмоклітинна інфільтрація [18, 31, 44, 81]. Руйнування нормальної архітекτονіки судин, зокрема м'язової оболонки та еластичної мембрани, може призводити до формування невеликих аневризм і розвитку дисекції артерій [11, 16, 36, 81, 87]. Фіброзні зміни у стінці судин, гіперплазія інтими із вторинним тромбозом й оклюзією спричиняють ішемію та інфаркт органів і тканин [14, 16, 31, 75, 81, 87]. На пізній стадії відзначають вузликовий фіброз адвентиції [81].

Необхідно відмітити, що для ВП характерні різні фази запалення на різних ділянках уражених судин [73, 81, 87]. Таким чином, запалення судин середнього і малого калібру призводить до деструкції, некрозу судинної стінки з розвитком аневризм, дисекції, оклюзії, тромбозу, стенозу, кровотечі/крововиливу й ішемії органів та їхнього некрозу, що спричиняє маніфестацію клінічних проявів [6, 14, 16, 36, 47, 67, 74, 75]. У різних дослідженнях описаний коронарит із виникненням аневризм КА, дисекції, тромбозу, стенозу чи оклюзії з розвитком ІМ [9, 11, 39, 47, 55, 56, 84]. Окрім того, для ВП характерний поліморфізм морфологічних змін в органах і тканинах. Так, описаний випадок ВП із розвитком аневризм, дисекції та обструктивних уражень КА [11].

Клінічна картина

Клінічні прояви ВП є multisystemic внаслідок ураження вісцеральних артерій [6, 31, 62, 74]. Симптоми ВП залежать головним чином від локалізації, виразності васкуліту та ступеня вторинної ішемії. Зазвичай у пацієнтів відзначають конституціональні симптоми, як-от гарячка, втома, нічна пітливість, нездужання, втрата апетиту, зменшення маси тіла, загальна слабкість, міалгії та артралгії [29, 81, 86]. Оклюзійні ураження судин призводять до розвитку симптомів, що свідчать про ішемію органів чи систем [29, 74].

Окрім системних проявів, у пацієнтів можуть спостерігати симптоми ураження нирок, шкіри, суглобів, м'язів, нервової системи, серця та ШКТ [16, 29, 31, 54, 65, 72, 75, 86], які страждають частіше, а легені до патологічного процесу залучаються рідше. На думку В.А. Buljević et al., при ВП переважно уражаються ниркові артерії та КА [6]. Типовими клінічними ознаками ВП є запальні зміни шкіри, що можуть бути причиною появи болючих вузликів, інфаркту чи гангрен, периферична невропатія, інфаркти нирок і легень, ураження ССС [29, 75, 80].

Ураження ССС

Частота ураження ССС при ВП складає 4,9-70% (табл. 1). Незважаючи на це, наявні повідомлення, що за клінічними даними воно спостерігалось у менш ніж третині випадків ВП, а за результатами автопсій – до 75% [80]. У пацієнтів із ВП ураження ССС проявляється артеріальною гіпертензією (АГ), стенокардією, ІМ, перикардитом, міокардитом, дилатаційною кардіоміопатією, застійною серцевою недостатністю (СН), а також порушенням ритму і провідності серця [6, 29, 58, 64, 80, 84].

За результатами роботи L. Guillevin et al., у пацієнтів із HBV-асоційованим ВП судинні прояви відзначали у 18,3%: АГ – 31,3%, злов'язну АГ – 5,2%, СН – 12,2%, синдром Рейно – 2,6%, перикардит – 5,2%, дигітальну ішемію – 3,5%, ІМ – 0,9% випадків [26]. Ураження ССС при ВП описане також у дітей. Так, із 15 випадків лише у трьох відмічали симптоми, а при подальшому дослідженні патологію серця виявили у 2/3 [89].

Табл. 1. Частота ураження ССС при ВП	
Дослідження	Частота, %
R.M. Rajani et al. [66]	33-66
L. Guillevin et al. [25]	9
P.R. Fortin et al. [17]	18
L. Guillevin et al. [23]	4,9
K.N. Jee et al. [36]	До 70
C. Agard et al. [1]	17
Y.D. Bae et al. [3]	7
E.T. McWilliams et al. [50]	35
B.A. Buljević et al. [6]	35

Табл. 2. Частота ІМ та цереброваскулярних подій внаслідок артеріального тромбозу на 10 тис. пацієнто-років			
Вік, роки	ВП	Гранулематоз із поліангіїтом	Контроль
ІМ (%)			
18-44	9 (25,7%)	1 (2,6%)	8683 (0,47%)
45-65	3 (6,5%)	2 (2,8%)	29208 (4,37%)
>65	3 (7,0%)	2 (4,7%)	39319 (11,09%)
Цереброваскулярні події (%)			
18-44	0 (0%)	0 (0%)	1745 (0,09%)
45-65	6 (13,0%)	4 (5,6%)	11836 (1,77%)
>65	4 (9,3%)	1 (2,3%)	22434 (6,33%)
ІМ на 10 тис. пацієнто-років (95% ДІ)			
Чоловіки			
18-44	268,1 (67,1-1070,2)	–	8,9 (8,7-9,2)
45-65	102,2 (14,4-725,8)	–	70,5 (69,6-71,5)
>65	171,2 (42,8-684,3)	139,5 (19,7-990,4)	181,1 (178,6-183,6)
Жінки			
18-44	172,3 (43,1-689,0)	71,5 (10,1-507,5)	1,9 (1,8-2,1)
45-65	–	–	22,9 (22,4-23,4)
>65	–	–	114,5 (112,9-116,1)
Цереброваскулярні події на 10 тис. пацієнто-років (95% ДІ)			
Чоловіки			
18-44	–	–	1,2 (1,1-1,3)
45-65	381,4 (143,2-1016,3)	147,2 (36,8-588,5)	23,5 (23,0-24,1)
>65	173,9 (43,5-695,2)	–	99,2 (98,0-101,1)
Жінки			
18-44	–	–	0,9 (0,8-0,9)
45-65	182,8 (45,7-731,1)	112,4 (28,1-449,7)	13,2 (12,8-13,6)
>65	138,2 (19,5-981,2)	–	66,6 (65,4-67,8)
Примітка: Адаптовано за A. Tsoukas et al. [77].			

У низці досліджень показаний розвиток ІМ внаслідок аневризм, дисекції, стенозу чи оклюзії, тромбозу КА [9-11, 39, 40, 57, 63, 64, 67, 84, 87, 88]. Декілька факторів можуть призвести до підвищення частоти артеріального тромбозу при системних васкулітах, як-от системне запалення, локальне запалення судин, ендотеліальна дисфункція, пов'язані з лікуванням ефекти тощо [77].

Слід відзначити, що стенокардія чи ІМ у пацієнтів із ВП можуть спостерігатися за відсутності чи наявності незначного атеросклеротичного ураження КА та змін, що характерні для коронариту [80]. R.M. Rajani et al. відмітили, що у 85% випадків ІМ при ВП виявлене ураження КА, однак, якщо ушкоджені артерії малого калібру, в деяких пацієнтів коронарит може бути не діагностований [66]. Огляд випадків ІМ у пацієнтів із ВП представлений у таблиці 3.

У літературі описаний ІМ як перший прояв ВП; фатальний ІМ, що ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю (ГЛШН) II класу за критеріями Killip та Kimball; ІМ, що ускладнений ГЛШН III класу за Killip та Kimball; фатальний повторний ІМ, що ускладнений ГЛШН IV класу за Killip та Kimball; ІМ, що ускладнений нестійкою шлуночковою тахікардією, фібриляцією шлуночків, передсердь, електромеханічною дисоціацією; ІМ при незмінених КА у пацієнта із ВП [2, 5, 11, 54, 57, 66]. В останньому випадку R.M. Rajani et al. припустили, що причиною ІМ може бути коронароспазм з огляду на наявність в осіб із ВП периферичного вазоспазму у вигляді феномену Рейно [30, 66]. Описаний асимптоматичний перебіг ІМ у 78-річного чоловіка зі шкірними проявами ВП та позитивним тестом на вовчаковий антикоагулянт [41]. Окрім того, є повідомлення про розвиток нестабільної стенокардії у 38-річної пацієнтки із ВП, в якій за даними КГ виявлені множинні аневризми та стенози КА [16].

Біль у грудній клітці, характерні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), що свідчать про гострий коронарний синдром, підвищення рівня тропоніну та регіонарні порушення скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) є проявами коронариту при ВП [11, 50]. За ішемії міокарда у пацієнтів можуть розвиватися порушення ритму і провідності серця та раптова серцева смерть [72].

Ураження трьох основних КА із хронічною оклюзією при ВП є рідкісним [12]. У літературі описаний випадок ураження КА із хронічною оклюзією та аневризми трьох основних КА у разі відсутності симптомів у 52-річного чоловіка, в якого за даними біопсії підшкірного вузлика виявлені зміни, характерні для ВП. Під час перебування у стаціонарі пацієнт відмічав дискомфорт у грудній клітці, тому було проведено КГ, за допомогою якої виявлено великі аневризми передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ), огинаючої гілки (ОГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) із хронічною оклюзією їхніх дистальних відділів, велику аневризму проксимального відділу правої коронарної артерії (ПКА) із хронічною оклюзією. Хворому були призначені імуносупресивні та антиангінальні препарати, аспірин, статини [12].

На додаток, розглянемо ще декілька випадків ураження КА при ВП. Пацієнт 38 років із ВП скаржився на біль у грудній клітці під час фізичного навантаження, в якого при проведенні КГ виявлені екстазії та множинні аневризми ЛКА, ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, оклюзія проксимального відділу ПКА, 99% стеноз ПМШГ ЛКА і задньобічної гілки ПКА. Проведено аортокоронарне шунтування (АКШ) із накладанням двох шунтів, однак

Табл. 3. Огляд випадків ІМ у пацієнтів із ВП					
Дослідження	Стать, вік (роки)	Дані ЕКГ	Діагноз	Дані КГ	Лікування
R.M. Rajani et al., 1991 [66]	Чол. (20)	–	ІМ передньої стінки, ускладнений ГЛШН III класу за Killip та Kimball (1967)	Зміни КА відсутні. Автори припустили, що причиною ІМ, ймовірно, є коронароспазм	Венозні вазодилататори, препарати з позитивним інотропним ефектом, діуретики, ніфедипін
S. Odhav et al., 1994 [57]	Чол. (44)	–	1. ІМ передньобічної стінки ЛШ 2. Повторний ІМ нижньобічної стінки ЛШ, ускладнений ГЛШН IV класу за Killip та Kimball (1967)	1. Оклюзія ПМШГ ЛКА, нерегулярність інтими ОГ ЛКА та ПКА 2. –	Внутрішньовенно метилпреднізолон
E. Badui et al., 1997 [2]	Чол. (34)	–	ІМ передньої стінки ЛШ, ускладнений ГЛШН II класу за Killip та Kimball (1967)	Зміни відсутні	–
K.H. Chu et al., 1998 [11]	Жін. (51)	Елевация сегмента ST у відведеннях V ₁ -V ₆	ІМ передньобічної стінки ЛШ, ускладнений нестійкою шлуночковою тахікардією	1. Дисекція дистального відділу ПМШГ ЛКА (30 мм) 2. Через 5 днів незначна дисекція дистального відділу ПМШГ ЛКА, аневризми задньої міжшлуночкової гілки ПКА та 60% стеноз лівої крайової гілки	Тромболітична терапія, морфін, аспірин, гепарин, нітрогліцерин, лідокаїн, метопролол, варфарин; преднізолон, цитоксан
H.J. Chang et al., 2000 [10]	Чол. (66)	–	ІМ нижньої стінки ЛШ	1. Множинні аневризми розширення ЛКА і ПКА, оклюзія середнього відділу ПКА тромбом. Після ПТКА та тромболізу – велика аневризма середнього відділу ПКА з частковим покращенням кровотоку 2. Через 2 місяці – множинне аневризмичне розширення, відсутність значущої зміни просвіту ПКА	ПТКА, інтракоронарне введення урокінази, гепарин, преднізолон, цитоксан
D. Kastner et al., 2000 [39]	Чол. (35)	–	ІМ передньобічної стінки ЛШ	Множинні аневризми КА	–
J. Wi et al., 2010 [84]	Жін. (31)	Депресія сегмента ST у відведеннях V ₁ -V ₆	ІМ передньобічної стінки ЛШ	Множинні аневризми ЛКА, ПМШГ ЛКА, оклюзія гирла ОГ ЛКА, критичний стеноз дистального відділу ПМШГ ЛКА і задньобічної гілки ПКА	Аспірин, клопидогрель, атенолол, каптоприл, внутрішньовенно гепарин, преднізолон, циклофосфамід
R.C. Moraes et al., 2011 [54]	Жін. (74)	Елевация сегмента ST у відведеннях I, aVL, V ₁ -V ₆	ІМ передньо-перегородково-верхівкової стінки ЛШ, ускладнений фібриляцією передсердь, брадикардією з наступною електромеханічною дисоціацією	40% стеноз ПКА та ДГ ЛКА	Нітрати, аспірин, аторвастатин, пропранолол, варфарин, каптоприл, омепразол
M. Yuce et al., 2011 [88]	Жін. (29)	Депресія сегмента ST у відведеннях V ₄ -V ₆	–	Множинні аневризми ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, ПКА, оклюзія ПКА	–
F. Yildirim et al., 2012 [87]	Чол. (54)	Елевация сегмента ST	Повторний ІМ з елевацией сегмента ST	1. 3 роки тому – немає даних 2. 1 рік тому – стеноз ПМШГ ЛКА 3. Внутрішньостеновий рестеноз (95%) в ПМШГ ЛКА, стеноз ОГ ЛКА (60%)	1. – 2. Стентування ПМШГ 3. АКШ і МКШ із накладанням 2 шунтів
C. Canpolat et al., 2012 [9]	Жін. (23)	–	ІМ без елевации сегмента ST нижньої стінки ЛШ	Ектазія ПМШГ ЛКА, ОГ ЛКА, оклюзія внаслідок дисекції та тромбозу проксимального відділу ПКА	Циклофосфамід, преднізолон, аспірин, клопидогрель, нефракціонований гепарин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини, інтракоронарне введення тирофібану, тромбекстрація, імплантація металевих стентів
B. Ozben et al., 2013 [60]	Чол. (21)	–	ІМ	–	Тромболітична, антитромбоцитарна та ПТКА спасіння
E.T. McWilliams et al., 2013 [50]	Чол. (31)	Без змін	ІМ	Мікроаневризма середнього відділу ПМШГ ЛКА і формування аневризми ПКА	Внутрішньовенно метилпреднізолон, циклофосфамід
H. Kawajiri et al., 2014 [40]	Жін. (46)	Елевация сегмента ST у відведеннях V ₁ -V ₅	ІМ передньої стінки ЛШ, ускладнений фібриляцією шлуночків	1. Оклюзія проксимального відділу ПКА і ПМШГ ЛКА і множинні аневризми, кальцифікація та екстазія проксимального відділу ПКА 2. Шунти прохідні	Адреналін, електрична кардіоверсія, інтрааортальна балонна контрапульсация, невідкладне АКШ і МКШ, аспірин, кумадин; преднізолон, циклофосфамід, азатіоприн (відмова під приймання)
M. Reindl et al., 2016 [67]	Чол. (49)	Негативний зубець T у відведеннях III, aVF	ІМ із зубцем Q нижньої стінки ЛШ	Оклюзія ПКА внаслідок тромбозу	Метилпреднізолон, імплантація стента
R. Palma Ceppi et al., 2016 [63]	Жін. (56)	–	ІМ передньобічної стінки ЛШ	Оклюзія першої лівої крайової гілки	–
B. Peters et al., 2018 [64]	Жін. (24)	–	ІМ передньобічної стінки ЛШ	Множинні аневризми ПМШГ ЛКА, першої ДГ ЛКА, ПКА	Імуносупресивна терапія та аспірин, ривароксабан, лізиноприл

Примітки: АКШ – аортокоронарне шунтування; МКШ – маммарокоронарне шунтування; ПТКА – перкутанна коронарна ангіопластика; ДГ – діагональна гілка.

за даними надалі виконаної комп'ютерної ангіографії (КТ-ангіографії) КА виявлено оклюзію одного шунта за відсутності симптомів ішемії міокарда [85].

У 17-річної дівчини розвинулася артеріальна гіпертензія, в якій при проведенні ангіографії нирок відзначили множинні фузиформні та сакулярні аневризми правої та лівої ниркових артерій, що мали вигляд «бісеру» (beaded appearance). За даними КГ виявлено екстазію ПКА та аневризми ПМШГ та ОГ ЛКА. При проведенні стресової ехокардіографії (ЕхоКГ) ознак ішемії міокарда не спостерігали. З огляду на результати

досліджень, встановлений діагноз ВП та призначене імуносупресивне лікування [34].

Також цікавим є випадок ВП у 35-річного чоловіка, який скаржився на зменшення маси тіла, лихоманку та артралгії, згодом відзначав міалгії, парестезії нижніх кінцівок і дискомфорт у грудній клітці. На ЕКГ – елевация сегмента ST у відведеннях II, III, aVF. За даними ЕхоКГ виявлений гіпокінез задньої стінки ЛШ, магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця – зміни, характерні для ІМ, а при проведенні КГ – множинний поширений стеноз дистальних відділів усіх КА.

Зазначені зміни КА мали вигляд «штопору» (corkscrew-like), які трактували як коронарит. Після встановлення діагнозу ВП та призначення преднізолону і циклофосфаміду стан пацієнта і лабораторні показники покращилися. Через три місяці при проведенні фармакологічного стрес-тесту з використанням МРТ виявлені дефекти перфузії, які були відсутні при проведенні МРТ у спокої (що може вказувати на ішемію міокарда передньої та нижньої стінки ЛШ) [42].

Продовження у наступному номері

¹ И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, ² Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, ³ О.В. Синяченко, д. мед. н., профессор, ² С.Х. Тер-Вартаньян, к. мед. н.;¹ Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев; ² Клиника современной ревматологии, г. Киев; ³ Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман

Тактика назначения лекарственных средств в периоперационный период у больных ревматоидным артритом

Несмотря на стремительное развитие биологической, базисной терапии и активное внедрение препаратов в менеджмент лиц с ревматическими заболеваниями, больные ревматоидным артритом (РА) часто подвергаются ортопедическим хирургическим вмешательствам [1]. Эндопротезирование суставов, артропластика, артроскопический дебридмент, реконструкция сухожилий, удаление ревматоидных узелков, декомпрессия туннельного и запястного каналов – неполный перечень ортопедических вмешательств при РА. Кроме того, у пациентов с РА проводят оперативное лечение и по соматическим показаниям, причем чаще, чем в популяции в целом [1].

Периоперационный период ассоциирован с высоким риском развития инфекционных процессов, таких как хирургическая раневая инфекция и пневмония. Важным вопросом, который стоит перед клиницистами, является определение объема исследований, частоты мониторинга и необходимости коррекции терапии у пациентов с РА, готовящихся к оперативным вмешательствам и перенесших таковые. Одна из наиболее обсуждаемых проблем, связанных с курацией больных РА, вращается вокруг периоперационного протокола применения различных лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания.

Для ведения пациентов с РА используют широкий спектр препаратов, которые могут оказать негативное влияние как во время операции, так и в послеоперационный период. Наиболее распространенными являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и биологические агенты. Многие из них используют в комбинированной терапии [2].

По оценкам некоторых авторов, количество лиц с РА, подвергающихся артропластике во время приема традиционных или биологических БМАРП, составляет от 75 до 84%. Применение ГК в той же группе больных оценивают в 80% [3].

Стоит отметить, что рекомендации относительно начала и прекращения приема лекарственных средств во время операции постоянно меняются. Например, ранее шла речь о необходимости отмены метотрексата за две недели до операции и возобновления его приема через две недели после во избежание развития инфекционного процесса [4–6]. Это же касалось и лефлуномида [7]. В последних рекомендациях данное положение больше не поддерживается, однако остается дискуссионной темой [8, 9].

Важно понимать, что подход к ведению пациентов должен быть индивидуализированным. Критично важно, чтобы ревматолог, хирург/ортопед и, возможно, инфекционист совместно оценивали необходимость периоперационного назначения медикаментозной терапии каждому больному РА. Изменение режима лечения в периоперационный период у лиц с РА может привести к ухудшению состояния и возникновению обострения, поэтому следует рассмотреть вопрос о приемлемых альтернативных препаратах для замены прекращенных в течение данного временного отрезка. Это потенциально уменьшит негативный эффект прерывания приема требуемых лекарственных средств и будет способствовать быстрому восстановлению в периоперационный период.

Рекомендации по применению НПВП и ацетилсалициловой кислоты

Использование НПВП в лечении симптомов РА является традиционным подходом. В связи с их неселективным ингибирующим действием на тромбоксан А₂ при агрегации тромбоцитов существует повышенный риск хирургического кровотечения. Следовательно, прием НПВП должен быть прекращен в периоперационный период, что особенно касается селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – коксибов. При использовании НПВП функция тромбоцитов обратимо ингибируется и возвращается к нормальной к периоду полувыведения препарата. Для различных НПВП он колеблется в значительных пределах: от 2–6 ч (ибупрофен, кетопрофен, индометацин) до 7–15 ч (целекоксиб, напроксен) и до >20 ч (мелоксикам, набуметон, пироксикам) [10]. Желательно отменить НПВП до операции на время, равное пяти периодам полувыведения лекарственного средства, для обеспечения возврата к самостоятельному гемостазу и возобновить прием через 2–3 дня после процедуры [11]. Так, если вопрос касается мелоксикама, то 20 ч × 5 = 100 ч, то есть препарат следует отменить приблизительно за четыре дня до планируемого хирургического вмешательства.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, также известные как коксибы, были разработаны для сведения к минимуму количества побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом. Кроме того, они, по-видимому, значительно не повышают риск периоперационного кровотечения [10]. Однако коксибы и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 в большей степени увеличивают вероятность кардиоваскулярных событий / катастроф [12]. Поэтому использование коксибов не рекомендовано пациентам с высоким кардиоваскулярным риском или имеющим тромбофилию [12]. В недавнем исследовании было установлено, что один из коксибов – целекоксиб – не уступает ибупрофену или напроксену в отношении безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), если его назначать в умеренных/низких дозах [13].

Данные исследований на животных показывают, что ингибиторы ЦОГ-2 могут также оказывать негативное влияние на процесс заживления ран и сращения сухожилий [14]. Вероятно, это связано с ингибированием синтеза простагландинов, ответственных за образование кости, увеличение пролиферации и дифференцировку остеобластов [15].

На основании этих результатов следует отметить, что периоперационное

использование НПВП должно быть тщательно оценено и ограничено у лиц с РА из-за повышенного риска кардиоваскулярных событий, а также возможного вмешательства НПВП в процесс заживления ран, которое у таких пациентов также может нарушаться вследствие применения БМАРП и ГК. Сочетанное применение парацетамола с опиоидами в послеоперационный период может быть безопасной и эффективной альтернативой НПВП [16].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо связывается с ЦОГ тромбоцитов и «ломает» ее; таким образом, возврат функции агрегации тромбоцитов не зависит от периода полураспада препарата. Восстановление функции мегакариоцитов достигается за счет аутопроизводства через тотипотентные стволовые клетки, регулируемые тромбопоэтином, который вырабатывается в печени и почках. Исходя из этого, некоторые исследователи из-за опасений по поводу развития периоперационного кровотечения предлагают отменить АСК за 10 дней до операции, чтобы обеспечить адекватное формирование новых тромбоцитов. Однако в большом ретроспективном исследовании N.R. Smilowitz et al. (2016) обнаружили, что применение АСК в периоперационный период не было связано с повышением риска кровотечений [17].

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (ACCP) и Американская коллегия кардиологов (ACC/АНА) рекомендуют продолжать прием аспирина пациентам со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий, получающих терапию препаратом в качестве вторичной профилактики до предполагаемой операции [18, 19]. Такие пациенты со средним и высоким риском включают лиц с ишемической болезнью сердца, застойной сердечной, почечной недостаточностью, сахарным диабетом или цереброваскулярной патологией [18]. Тем не менее РА сам по себе является фактором риска ССЗ. Поэтому, учитывая низкий риск угрожающего жизни кровотечения при приеме АСК и в случае отсутствия серьезных противопоказаний, продолжение его использования возможно и рекомендуется для всех пациентов с РА, которые уже получают лечение [18, 19].

Прием β-адреноблокаторов следует продолжать у пациентов, которые применяют их на постоянной основе [19]. Назначение β-адреноблокаторов для контроля сердечного ритма и антиишемического действия, а статинов – для снижения риска повреждения эндотелия может обеспечить дополнительную защиту для лиц с РА и ССЗ [19].

Синтетические стандартные БМАРП

За последние годы принципы лечения пациентов с РА значительно изменились в связи с прорывом в понимании патогенеза болезни. Синтетические БМАРП (сБМАРП) – одни из наиболее распространенных лекарственных средств, назначаемых лицам с РА. К сБМАРП относятся метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид и гидроксихлорохин [3].

Механизмы действия сБМАРП различны. Хирург-ортопед должен иметь представление о том, как эти препараты, в зависимости от фармакокинетики, могут повлиять на состояние пациента во время операции. Метотрексат обладает механизмом ингибирования дигидрофолатредуктазы (ДГФР), которая, вызывая снижение концентрации тетрагидрофолата, в конечном итоге приводит к угнетению синтеза пуринов и пиримидина. Препарат имеет ряд побочных эффектов, включающих ингибирование гемопоэза, гепатотоксичность и повышенный риск развития инфекционных процессов. Поэтому прием метотрексата должен быть дополнен фолиевой кислотой в связи с его ингибирующим влиянием на ДГФР [20]. Согласно данным последних исследований, метотрексат не ассоциируется с побочными явлениями в периоперационный период, и его применение не следует прекращать до и во время хирургического вмешательства [3, 8, 9].

Это положение подтверждено в последних рекомендациях, опубликованных Американской коллегией ревматологов (ACR) совместно с Американской ассоциацией хирургов бедра и коленного сустава (ААНК) и Британским обществом ревматологов (BSR) [8]. Исключением являются пациенты с замедлением консолидации в послеоперационный период или полным несрастанием. В научной литературе присутствуют противоречивые мнения относительно того, влияет ли метотрексат на остеобластическую активность и замедляет ли процесс сращения кости. В связи с этим в некоторых источниках по-прежнему рекомендованы прекращение использования метотрексата за одну неделю до операции и возобновление приема через 1–2 недели после нее [4, 5].

Сульфасалазин является ингибитором синтеза пиримидина *de novo* посредством селективного ингибирования дигидоротат-дегидрогеназы; он представляет собой комбинацию 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина. Первоначально сульфасалазин использовали для лечения РА благодаря противовоспалительной активности и антимикробным свойствам, в настоящее время его продолжают активно применять, но в большей степени в комбинации с другими БМАРП [21]. ACR и ААНК рекомендуют продолжать прием сульфасалазина на протяжении всего периоперационного периода без прерывов в лечении [8].

Хотя гидроксихлорохин (ГХХ) наиболее известен как антималярийный

препарат, его также широко назначают при РА. Механизм действия ГХХ — ингибирование лизосомальной активности, презентации антигена и передачи сигналов Toll-подобного рецептора [22]. Проведенные исследования продемонстрировали множественные положительные эффекты для пациентов с РА в результате терапии ГХХ, среди которых нормализация уровня липидного профиля, снижение риска развития ССЗ, частоты возникновения сахарного диабета и сердечно-сосудистых событий в целом [22]. АСР и ААНК рекомендуют продолжать прием ГХХ в течение всего периоперационного периода без перерывов на хирургическое вмешательство [8].

Противоречивые результаты опубликованы в отношении лефлуномида [23–25]. Значительное увеличение инфекционных осложнений послеоперационной раны, замедление заживления было зарегистрировано у пациентов, получавших лефлуномид по сравнению с таковыми на метотрексате [26]. Тем не менее не обнаружено различий в риске развития инфекционных осложнений между больными, продолжавшими прием лефлуномида, и теми, у кого лефлуномид отменили за один месяц до операции [27]. Поэтому неудивительно, что рекомендации относительно периоперационного использования лефлуномида значимо отличаются [7]. M. Müller и W. Pippi-Ludwig (2014) предложили и дальше принимать лефлуномид у пациентов, подвергающихся процедурам низкого риска, а при таковых высокого использовать совместно с холестирамином [28]. Это нашло отражение и в современных рекомендациях АСР и ААНК, в которых указано на целесообразность продолжения приема лефлуномида в периоперационный период у лиц с РА [8].

Глюкокортикоиды

В настоящих исследованиях уделялось довольно мало внимания тактике применения ГК по сравнению с терапией БМАРП в периоперационный период. Известно, что наиболее серьезными потенциальными дозозависимыми осложнениями в результате приема ГК являются хирургические инфекции, замедление заживления ран, снижение плотности костной ткани и гемодинамическая нестабильность, вторичная по отношению к надпочечниковой недостаточности [29, 30].

Минимальная доза ГК, способствующая иммуносупрессии и супрессии гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы, давно обсуждается и окончательно не установлена [31]. Существуют доказательства, что доза преднизолона 20 мг в течение пяти дней является достаточной для ингибирования эндогенного синтеза кортизола [31]. Установлено также, что риск послеоперационной инфекции был примерно вдвое выше у больных, получавших преднизолон по >10 мг/сут в течение трех месяцев до операции [32]. Пациенты, которые применяли >15 мг/сут преднизолона в течение одного года, подвергались послеоперационному риску инфекционных осложнений в 20 раз чаще, чем таковые общей популяции после артропластики; частота инфекции суставов после протезирования в 2,5–3 раза выше, чем среди населения в целом [31]. Следовательно, доза преднизолона <10 мг/сут более безопасна в периоперационный период, чем >10 мг/сут.

Пациентам, находящимся на хроническом лечении ГК, перед большим ортопедическим хирургическим вмешательством часто назначают высокие периоперационные дозы ГК, называемые «стресс-дозой», из-за риска развития острой

надпочечниковой недостаточности во время процедуры [33]. Польза и необходимость высокой предоперационной дозы ГК обсуждается давно. На сегодняшний день доказательства повышенного риска развития побочных эффектов у больных, принимающих периоперационную стрессовую дозу ГК по сравнению с обычной, отсутствуют [34]. Кроме того, нет подтверждения концепции, что введение высокой дозы ГК может уменьшить вероятность гемодинамической нестабильности у лиц с РА, которые перенесли серьезную ортопедическую операцию по сравнению с получавшими обычную дозу преднизолона ≤15 мг/сут [35].

Основываясь на этих данных, АСР/ААНК рекомендуют не назначать пациентам предоперационную стрессовую дозу ГК, если они продолжают принимать обычную суточную, которую по возможности следует снизить до уровня <20 мг/сут преднизолона до хирургического вмешательства [8]. Тем не менее лица с РА при постоянном длительном лечении ГК должны тщательно контролироваться и получать дополнительные дозы стероидов, если у них развиваются признаки гемодинамической нестабильности, такие как гипотензия или тахикардия [35]. Рекомендации не относятся к пациентам с первичной недостаточностью надпочечников или первичным заболеванием гипоталамуса [35].

У больных, которые принимают преднизолон по >10 мг/сут, а возможности уменьшить дозировку нет из-за риска обострения заболевания, особенно важно обеспечить тщательные стерильные условия, осторожное интраоперационное обращение с кожей, плотное закрытие раны и надлежащую антибиотикопрофилактику [36]. Рекомендуется использовать другие стратегии, такие как костный цемент, импрегнированный антибиотиками, что было предложено почти 10 лет назад в качестве подходящего метода для пациентов с высоким риском предрасположенности к периоперационным инфекциям и в настоящее время широко применяется [37].

Пациентам, которые принимают ГК в высоких дозах и нуждаются в плановом хирургическом вмешательстве, рекомендуется, по возможности, подождать, пока не будет достигнут лучший контроль активности заболевания и появится возможность снизить дозу ГК <20 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [8].

Чрезвычайно важно, чтобы хирург обсудил вопрос приема ГК в периоперационный период с больным, ревматологом и анестезиологом на предмет возможного введения дополнительных периоперационных ГК. Это необходимо для противодействия вероятному развитию гипотонии, связанной с подавленной эндогенной функцией надпочечников, у лиц, которые получали ежедневную терапию стероидами.

Биологические БМАРП

Биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) представляют собой большую группу современных лекарственных средств и включают пять ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб), ингибитор Т-клеточной коstimуляции (абатацепт), препарат анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), моноклональное антитело, блокирующее рецептор интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб), а также ингибитор ИЛ-1 (анакинра) [8]. Использование БМАРП обусловило прорыв в лечении РА и способствовало значительному улучшению результатов терапии, однако существенно повлияло на периоперационное ведение пациентов с РА, что привело к возникновению новых задач и проблем.

Известно, что использование БМАРП ассоциируется с риском инфицирования в нехирургических условиях, инфекциями кожи, мягких тканей и колонизацией стафилококка [38, 39]. Вероятность инфицирования особенно велика в первые месяцы после начала биологической терапии, что может быть связано с большей активностью заболевания и более высокой дозировкой ГК (как «мост-терапия») в начале лечения [40].

БМАРП имеют разные механизмы действия и определенные различия в степени инфекционных рисков. Однако в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы убедительно продемонстрировать клинически значимые отличия рисков инфицирования между биопрепаратами во время терапии [41]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что вероятность послеоперационной инфекции одинакова у пациентов, получающих различные биологические агенты [42]. Поскольку ингибиторы ФНО остаются самыми «старыми», наиболее изученными и часто назначаемыми биологическими средствами, текущие данные о периоперационном риске при использовании БМАРП в основном получены из исследований препаратов этой группы.

В нескольких обсервационных исследованиях сравнивали риск послеоперационной инфекции у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО, и лиц, которые не находились на биологической терапии. S.M. Goodman et al. (2016) провели метаанализ этих работ при участии в общей сложности 7991 больного РА, которые перенесли большую ортопедическую операцию [43]. Пациенты, которые использовали ингибитор ФНО, имели более высокую частоту возникновения поверхностной и глубокой раневой инфекции по сравнению с лицами, не получавшими биологическое лечение (относительный риск [ОР] 2,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,66–3,68). Последующий метаанализ, проведенный C. Mabillet et al. (2017), продемонстрировал схожие результаты [44]. Недавно R.L. Cordtz et al. (2018) оценивали риск инфицирования протезированного сустава (ИПС) у больных РА, получавших и не получавших биологическую терапию, в течение 90 дней после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [1]. Авторы изучили несколько датских реестров. Было обнаружено, что ИПС отмечалось намного чаще у пациентов, которые находились на биологическом лечении по сравнению с теми, кто не получал его (2,8 и 1,9 на 100 человеко-лет соответственно), хотя различия не были статистически значимыми (скорректированный ОР 1,61; 95% ДИ 0,70–3,69).

Тем не менее важно отметить, что пациенты на БМАРП имели более высокую активность заболевания и с большей вероятностью получали лечение ГК и иммуносупрессантами до операции. Примечательно, что показатели инфицирования были выше у лиц при использовании ГК (скорректированный ОР 2,12; 95% ДИ 0,90–4,98) и таковых с более высокой активностью болезни, оцененной по DAS28 (скорректированный ОР 2,00; 95% ДИ 1,28–3,13). ГК и активность РА (но не биологические агенты) также были связаны со значительным риском смерти в течение первого года после операции.

Ведение пациентов на биологической терапии в периоперационный период

Ранее исследователи проявляли некоторую обеспокоенность в отношении риска послеоперационной инфекции у пациентов на биологической терапии. Однако более важный вопрос, стоящий перед клиницистами, заключается не в том, повышен ли риск у больных, применяющих такие

препараты, а в том, снизится ли он в случае прекращения/приостановления биологического лечения до операции. В большинстве исследований изучали пациентов, получавших и не получавших биологические средства, но эти группы довольно сильно отличались друг от друга с точки зрения активности заболевания, сопутствующих патологий и проведенной терапии (в том числе ГК). В результате с помощью даже самых сложных статистических методов вряд ли получится создать полностью сопоставимые группы.

Поскольку случаи развития серьезных инфекций после операции относительно редки (приблизительно 1% риск инфекции протезированного сустава после его замены), в настоящее время не представляется возможным провести рандомизацию пациентов с целью принятия однозначного решения: прекратить или продолжать биологическую терапию. Обнаружение умеренной разницы в случаях серьезных инфекций (например, 5 против 7%) или ИПС (например, 1 против 2%) потребовало бы выборки с участием более 4 тыс. пациентов.

Однако в нескольких недавних обсервационных исследованиях начали анализировать сроки биологического лечения, что позволило получить некоторое представление о роли его прерывания перед хирургическим вмешательством. A. Zahr et al. (2015) [45] оценили 6024 пациента с РА, получавших БМАРП, в том числе 896 — биологические препараты и перенесших операцию. Прерывание приема традиционных (синтетических) или биологических БМАРП не было связано с уменьшением риска послеоперационной инфекции.

Для решения проблем, связанных с точным измерением времени действия биологического агента и определения момента его отмены до операции группа исследователей во главе с M.D. George (2017) отобрала 4288 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, которым была проведена инфузия инфликсимаба за шесть месяцев до хирургического вмешательства [32]. Установлено, что у больных, получавших инфликсимаб за четыре недели до процедуры, не было различий в риске развития 30-дневной или 1-летней послеоперационной инфекции протезированного сустава по сравнению с теми, кому инфликсимаб в последний раз назначали хотя бы за один интервал дозирования (8–12 недель) до хирургической интервенции (ОР 0,90; 95% ДИ 0,60–1,34 и ОР 0,98; 95% ДИ 0,52–1,87 соответственно для двух исходов). В исследовании контролировали также ряд других потенциальных факторов, в том числе коморбидные заболевания, медицинские манипуляции и сопутствующие препараты, которые принимали пациенты.

В исследовании с участием 311 лиц с воспалительным заболеванием кишечника, перенесших операцию на брюшной полости, оценивали связь между дозой инфликсимаба и риском послеоперационной инфекции [46]. Высокие уровни инфликсимаба, по крайней мере 3 мг/мл, были связаны с большей вероятностью инфекции, но только у лиц с болезнью Крона, а не язвенным колитом. В небольших исследованиях с участием пациентов, получавших тоцилизумаб и ритуксимаб, было недостаточно результатов для адекватной оценки факторов риска инфекции [47, 48]. Авторы отмечали, что вероятность инфицирования не связана со временем между последней инфузией ритуксимаба и тоцилизумаба перед операцией.

Аналогичные результаты наблюдались при оценке французского реестра 263 больных, использовавших

Початок на стор. 12

внутривенный абатацепт и подвергшихся хирургическому вмешательству. Обнаружено, что время приема абатацепта перед операцией не ассоциировалось с изменением риска осложнений, хотя размер выборки был небольшим, а способность обнаруживать различия — ограниченной [49].

Предварительные данные испытания при участии 1537 пациентов, которые получали внутривенный абатацепт и подверглись эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, были схожими. Больные при применении абатацепта в течение четырех недель до операции имели подобные показатели послеоперационной инфекции и регоспитализаций по сравнению с теми, кто последний раз получал абатацепт более чем за четыре недели (один интервал дозирования) до операции [50].

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что длительное прерывание биологического лечения не может в значительной мере положительно повлиять на исход операции.

Существующие испытания и мета-анализы крупных обсервационных исследований не могут однозначно доказать, что продолжающееся лечение биологическими агентами хорошо переносится и не повлияет на риск возникновения серьезных инфекций. Однако в целом данные указывают на то, что польза от прерывания биологической терапии, скорее всего, будет небольшой [51].

В связи с известным риском инфицирования, ассоциированного с бБМАРП, группа ACR/AANKS рекомендовала отменить все бБМАРП до планового оперативного вмешательства и выполнять его, пропустив одно введение препарата [8]. Для определения этой рекомендации использовали интервал дозирования, а не период полураспада лекарственных средств, поскольку он не коррелирует с продолжительностью действия препаратов.

В соответствии с данным положением пациент, получающий инфликсимаб каждые восемь недель, должен последний раз получать его за девять недель до операции. В свою очередь больному, который использует адалимумаб каждые две недели, необходимо применить его последний раз за три недели до хирургического вмешательства. Возобновление лечения биологическими агентами следует проводить через 14 дней после процедуры, если послеоперационная рана хорошо заживает и нет признаков местной или системной инфекции.

В обновленных руководствах по биологической безопасности бБМАРП BSR принят аналогичный подход, согласно которому рекомендуется прерывание бБМАРП на один интервал введения для большинства биологических препаратов (за исключением двух недель для тоцилизумаба для подкожного введения и четырех — для внутривенного, 36 месяцев — для инфликсимаба). В случае оперативных вмешательств у пациентов высокого риска следует рассмотреть прекращение приема препарата за 3-5 периодов полураспада (если данный промежуток времени длиннее одного интервала дозирования) [9].

В таблице представлены сроки отмены и возобновления лечения пациентов с РА бБМАРП в периоперационный период.

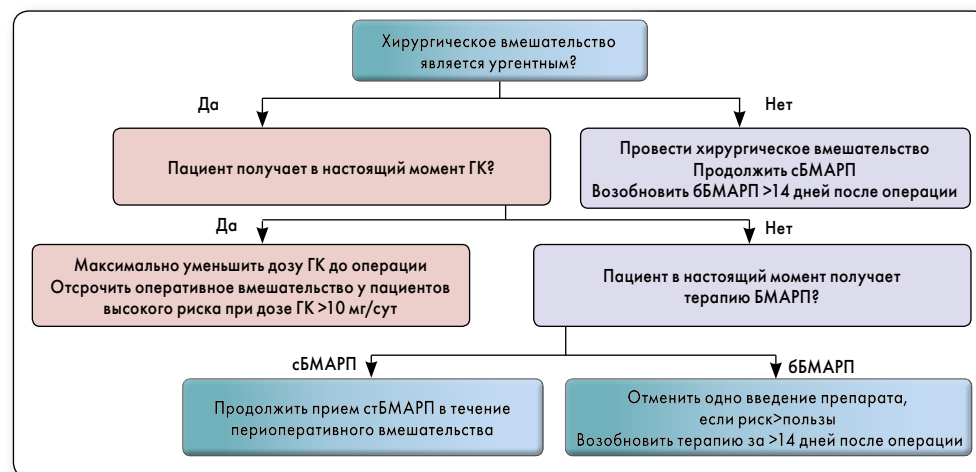


Рисунок. Алгоритм периоперационного ведения пациентов с РА

Обсуждение

Тщательный периоперационный анализ пациента с РА чрезвычайно важен для достижения благоприятных результатов лечения в послеоперационный период и для последующего менеджмента. Детально собранный анамнез, физикальное обследование с соответствующей лабораторной оценкой функции органов и систем, дифференциальный диагноз коморбидных состояний составляют основу такого подхода. Следует информировать больных о потенциальных рисках хирургического вмешательства, в том числе повышенной вероятности инфицирования, замедления заживления ран и развития ВТЭ-событий, а также об основных возможных сердечно-сосудистых, легочных и неврологических нарушениях, которые могут быть обусловлены хирургическим вмешательством.

Клинические исследования, проведенные за последние несколько лет, улучшили понимание надлежащего периоперационного менеджмента пациентов с РА, хотя в отношении биологической терапии остается еще много неопределенностей. Недавние данные подтвердили, что лица с РА

подвергаются большему риску инфекции после операции, но прием лекарственных средств, вероятно, объясняет только часть этого риска. Терапию БМАРП в предоперационный период следует осуществлять в соответствии с рекомендациями основных ведущих ревматологических сообществ, но подход должен быть индивидуализирован с привлечением мультидисциплинарной команды. В руководящих принципах предоставлена отправная точка для рассмотрения вопроса о минимизации риска в периоперационный период, однако важно интерпретировать фактические данные в контексте каждого отдельного пациента. В настоящее время авторы поддерживают продолжение приема синтетических традиционных БМАРП в течение всего периоперационного периода и рекомендуют кратковременные прерывания биологической терапии за один интервал дозирования перед операцией с возобновлением через 14 дней.

Может показаться, что основной подход заключается в том, чтобы остановить биологическую терапию перед операцией несмотря на многочисленные современные

исследования, не продемонстрировавшие явной пользы от прерывания лечения. Этот подход является разумным для многих пациентов, но в некоторых случаях остановка применения бБМАРП — не лучший подход для минимизации риска. Например, больные, которые часто имеют обострения заболевания, требующие лечения более высокими дозами ГК, могут иметь лучшие результаты, если в периоперационный период продолжать, а не прерывать использование биологических методов терапии.

Для некоторых пациентов опасения по поводу обострения болезни, которые часто встречаются в послеоперационный период, могут перевешивать проблему возможного развития инфекционного осложнения, особенно при процедурах с низким риском без протезного материала. Напротив, лица с длительной ремиссией заболевания, но с множественными инфекционными осложнениями в прошлом могут с большей вероятностью получить пользу от прерывания терапии. К счастью, прекращение терапии за один интервал дозирования до операции и возобновление через 14 дней после (как предполагают современные рекомендации) приводят к кратковременному прерыванию лечения для большинства пациентов. Данные же наблюдений, безусловно, подтверждают гипотезу о том, что более длительные перерывы нецелесообразны.

Несмотря на то что проблема необходимости прекращения приема биологических средств в периоперационный период все еще обсуждается, существует консенсусное мнение, что при приеме высоких доз ГК риск инфицирования более значительный. Это позволяет предположить, что длительное прерывание лечения биопрепаратами может быть контрпродуктивным, поскольку, вероятно, вызовет обострение заболевания у пациентов, требующих назначения ГК. Данные также подтверждают цель сокращения использования глюкокортикоидов до хирургического вмешательства, когда это возможно.

Следует подчеркнуть, что более высокие дозы ГК, по-видимому, вносят значительно больший негативный вклад в риск послеоперационной инфекции, чем биологическая терапия. Хотя в рекомендациях ACR указывается необходимость избегать плановой операции у пациентов, которым требуется назначение преднизолона по >20 мг/сут, риск осложнений возрастает даже при более низких дозах.

Необходимо приложить все усилия, чтобы уменьшить дозу ГК до минимально возможной перед процедурой. Более поздние данные наблюдений подтверждают, что длительное прекращение биологической терапии не улучшает результаты, а ограничение воздействия ГК за счет снижения дозы <20 мг преднизолона перед хирургической интервенцией имеет первостепенное значение. У больных, получающих более высокие дозы, следует рассмотреть возможность отсрочки плановых операций до тех пор, пока заболевание станет менее активным. Предлагаемый подход к пациенту с РА, который перенес оперативное вмешательство, основанный на существующих данных и рекомендациях, представлен на рисунке.

Выводы

Таким образом, современные рекомендации могут помочь в ведении пациентов с РА при предстоящем хирургическом вмешательстве. Одновременно продолжается ряд исследований, которые, мы надеемся, внесут в будущем большую ясность в менеджмент таких больных.

Список литературы находится в редакции

3

Таблица. Особенности проведения фармакотерапии в периоперационный период у пациентов с РА		
Синтетические БМАРП	Кратность приема или введения	Тактика перед операцией
Продолжать терапию перед проведением хирургических операций		
Метотрексат	Один раз в неделю	Продолжить
Сульфасалазин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Гидроксихлорохин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжить
Биологические БМАРП	Кратность приема или введения	Выполнить операцию после отмены препарата
Отменить одно введение препарата, возобновить терапию через 14 дней после операции при отсутствии признаков кровотечений и инфекции		
Адалимумаб	1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели	На 2-й или 3-й неделе
Этанерцепт	1 или 2 раза в неделю	На 2-й неделе
Голimumаб	Каждые 4 недели (подкожно) Каждые 8 недель (внутривенно)	На 5-й неделе На 9-й неделе
Инфликсимаб	Каждые 4, 6 или 8 недель	На 5-й, 7-й или 9-й неделе
Абатацепт	1 раз в месяц (внутривенно) 1 раз в неделю (подкожно)	На 5-й неделе На 2-й неделе
Цертулизумаб	Каждые 2 или 4 недели	На 3-й или 5-й неделе
Ритуксимаб	2 дозы в течение 2 недель, затем каждые 4-6 месяцев	На 7-м месяце
Тоцилизумаб	1 раз в неделю (подкожно) 1 раз в 4 недели (внутривенно)	На 2-й неделе На 5-й неделе
Анакинра	Ежедневно	На 2-й день
Секукинумаб	1 раз в 4 недели	На 5-й неделе
Устекинумаб	1 раз в 12 недель	На 13-й неделе
Тофацитиниб	1 или 2 раза в день	Через 7 дней после последней дозы

Примечание: Адаптировано по S.M. Goodman et al., 2017 [8].

Порівняльне дослідження Піаскледину та замісної гормональної терапії при менопаузі

До вашої уваги представлено короткий огляд відкритого рандомізованого клінічного дослідження, метою якого було порівняння ефективності та безпеки стандартної замісної гормональної терапії (ЗГТ) та препарату Піаскледин щодо полегшення припливів як одного з симптомів клімаксу. Повну версію матеріалу Y. Panahi et al. опубліковано в *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2011; 10 (4): P. 941-951).

Більшість жінок скаржаться на різні симптоми під час клімактеричного періоду. Одним із таких проявів є припливи, що істотно впливають на якість життя. Приплив визначається як відчуття тепла або жару, що часто супроводжується пітливістю (Younus et al., 2003).

ЗГТ — найпоширеніша лікувальна тактика для купірування симптомів менопаузи. Проте варто зауважити, що дана терапія має низку обмежень, а саме певні протипоказання (рак молочної залози або ендометрія) та побічні ефекти (нерегулярні кровотечі, болючість молочної залози, тромбоемболічні події, масталгія, нудота, мігрень, збільшення маси тіла, набряки) (Germain et al., 2001; Petri Nahas et al., 2004).

Останнім часом зріс інтерес до використання рослинних компонентів, особливо тих, що містять фітоестрогени, для полегшення клімактеричних симптомів (Rees, Mander, 2004). Ці сполуки містяться в деяких овочах і структурно та функціонально схожі на естрадіол (Petri Naha et al., 2004; Mackey, Eden, 1998; Knight, Eden, 1996; Hosseiny et al., 2004; Kiasalari, Khalili, 2008).

Існує чотири основні класи фітоестрогенів (Murkies et al., 1998):

- ізофлавоїди;
- лігнани;
- флавоноїди;
- куместрани.

Найпотужніший естрогенний ефект мають ізофлавоони — геністеїн, даїдзєїн та гліцитин, що виділяються переважно з сої та її побічних продуктів (Petri Nahas et al., 2004). Вважається, що ізофлавоони чинять як естрогенну, так і антиестрогенну дію залежно від локалізації впливу (Germain et al., 2001; Makela et al., 1994; Baker et al., 2000; Lissin, Cooke, 2000). Так, ці речовини здатні блокувати рецептор естрогену, що має антиестрогенний вплив на тканини матки та молочної залози, де надлишок естрогену може сприяти росту тканин (Germain et al., 2001; Makela et al., 1994; Santell et al., 1997). І навпаки, ізофлавоони можуть зв'язуватися з рецептором естрогенів і стимулювати активність даних гормонів у інших тканинах (Mackey, Eden, 1998; Miksicek, 1994; Nahas et al., 2007; Germain et al., 2001; Makela et al., 1994).

У попередніх клінічних випробуваннях продемонстрований різний вплив ізофлавонів сої на вазомоторні симптоми. В австралійському дослідженні не було показано суттєвої різниці у полегшенні симптомів менопаузи в жінок, які вживали соєве або пшеничне борошно (Murkies et al., 1995). Проте у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь жінки, що скаржилися на п'ять і більше епізодів припливів на день, ізофлавонові сої значно перевершував плацебо щодо зниження виразності даного симптому (Nahas et al., 2007).

Тож головне питання полягає в тому, чи можуть ізофлавоони сої бути ефективними при клімактеричних симптомах.

особливо припливах, і якщо так, то чи здатні вони являти собою безпечну та ефективну альтернативну ЗГТ для жінок у постменопаузі. Метою дослідження Y. Panahi et al. (2011) було порівняння ефективності ЗГТ із Піаскледіном (містить комбінацію олій авокадо та сої) для полегшення припливів, а також оцінка безпеки препарату.

Матеріали й методи дослідження

Загалом під спостереженням знаходилися 66 пацієнток. Критерії включення: жінки в постменопаузі віком від 40 до 70 років; остання менструація датувалася щонайменше за шість місяців до початку дослідження; фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) понад 20 МО/л; скарги на припливи. Критеріями виключення були сувора вегетаріанська, високожирна дієта або харчування, що містило велику кількість сої; непереносимість сої; рак молочної залози в анамнезі; карцинома ендометрію, серцево-судинні захворювання; патології печінки або нирок, хронічні шлунково-кишкові хвороби та недіагностовані вагінальні кровотечі. Протягом попередніх шести місяців жодна пацієнтка не отримувала гормональної терапії чи фітоестрогенів. Жінки були виключені з дослідження, якщо вони приймали ліки, які могли спричинити або перешкодити припливам у постменопаузі (як-то ніацин, гідралазин, нітрати та сульфат магнію).

Пацієток випадковим чином рандомізували на дві групи по 33 особи:

- група А – щодня отримували Піас-кледин у дозі 300 мг;
- група Б – щоденно отримували естроген по 0,625 мг та медроксипрогестерону ацетат у дозі 2,5 мг перорально.

Базові характеристики учасниць у групах не мали суттєвої різниці. Період спостереження тривав шість місяців.

Результати дослідження

Із групи А — одна та із групи В — 27 учасниць з тих чи інших причин не завершили випробування. Таким чином, загальна кількість пацієнток на кінець дослідження для групи Піаскледину становила 32, а для ЗГТ — 6. До початку спостереження 12 осіб (37,5%) у групі Піаскледіну та 15 (88,2%) на ЗГТ прокидалися під час нічного сну через напад припливу ($p=0,001$). Наприкінці дослідження даний показник становив 3 (9,4%) та 2 (33,3%) відповідно ($p=0,111$).

Перед початком випробування на напади припливів тривалістю щонайменше шість хвилин на час завершення спостереження скаржилися 2 пацієнтки (33,3%) у групі ЗГТ та 9 (28,1%) при застосуванні Піаскледину ($p=0,796$).

Із метою оцінки ступеня виразності припливу було використано три різні методи:

1. Дані щоденного опитувальника.
2. Дані щодо кількості заходів, які пацієнтки здійснювали через припливи (знімали одяг, переходили до прохолоднішого місця, приймали душ тощо).

3. Дані, зібрані за допомогою візуальної аналогової шкали інтенсивності припливу, що представлена як 100-міліметрова горизонтальна лінія без масштабування (0 – відсутність припливів, 100 – нестерпний напад).

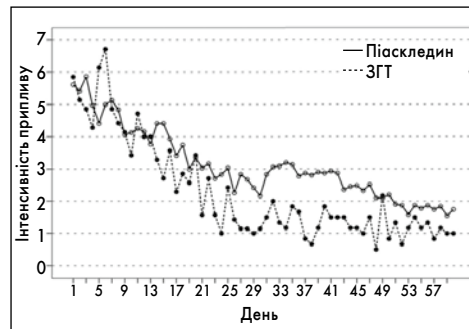


Рисунок. Динаміка виразності припливів на тлі застосування ЗГТ і піаскледину

Динаміка виразності припливів на тлі лікування в обох групах показана на рисунку. Як видно із представлених даних, інтенсивність припливів протягом спостереження стабільно знижувалася в обох групах.

Індекс Блатта – Куппермана, що являє собою шкалу вимірювання симптомів постменопаузи у жінок, зменшився на $8,55 \pm 4,83$ у групі Піаскледину та на $8,33 \pm 4,89$ – ЗГТ.

Загальний ступінь індексу ($p=0,571$), психологічні проблеми ($p=0,399$), тривожність ($p=0,185$), депресія ($p=0,770$), соматичні аспекти ($p=0,830$), вазомоторні симптоми ($p=0,682$) та статевая активність ($p=0,422$) не мали суттєвої різниці між досліджуваними групами.

Висновки

Результати дослідження продемонстрували зіставну ефективність препарату Піаскледин зі стандартною ЗГТ щодо зменшення виразності припливів та пов'язаних із цим проблем. Піаскледин добре переносився усіма пацієнтками відповідної групи та не викликав небажаних явищ на тлі тривалого приймання. На противагу, в групі, де проводили ЗГТ, були зафіксовані побічні ефекти, а саме болючість молочної залози та вагінальна кровотеча, які призвели до припинення терапії. Крім того, отримані дані показали високу прихильність пацієнток до лікування препаратом Піаскледин, тоді як у групі ЗГТ відзначено низький комплаєнс щодо початку гормональної терапії та її продовження.

Таким чином, лікування симптомів клімаксу ізофлавонами сої може бути розумною альтернативою ЗГТ. Цей напрям виглядає перспективним та потребує наступного вивчення.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



ПІАСКЛЕДИН® 300, ЕФЕКТИВНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННОГО ТА КУЛЬШОВОГО СУГЛОБІВ

- Унікальна композиція¹
- Зменшує біль²
- Покращує мобільність²
- Знижує супутнє споживання НПЗП³
- Уповільнює прогресування ОА⁴
- Хороший профіль безпеки⁵

1
капсула на добу
під час їжі¹

«Я
почуваюся
краще»

Р.П. МОЗ України № UA/131730101 від 30.11.2018

ПІАСКЛЕДИН® 300
300 мг неімінованих сполук авокадо і сої

ОА — НЕ ПРИВДІ ЗМІНЮВАТИ СВОЄ ЖИТТЯ

Список характеристик препарату
Склад лікарського засобу:

одні авокадо-соевий сполуки, одні сої неіміновані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A C06. **Показання для застосування.** Застосовується у ревматології для лікування дорослих: симптоматичне лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за участі вагітних не проводилися, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утримуватися від застосування препарату в цей період. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Не має суттєвого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти.** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи окрімою окрімою водою. **Капсули не слід розкривати.** Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування.** Застосування дози вище, ніж призначена, може підвищити ризик гастроінтестинальних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Залежно від частоти 1 людини із 1000, гастроінтестинальні розлади такі як запалення шлунка, блювотка, суєсть, спазми в області рота, відрижка, печія, нудота, зменшення кількості тромбоцитів, підвищення протромбінового часу. Крім того, можуть спостерігатися в незначно частоті такі як: порушення з боку печінки або обструкції жовчних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтрансфераза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може взаємодіяти з антикоагулянтами або протидіє їм. **Уваження.** По 15 капсул у ПЛБ захищеному блистері, по 1 блистеру у коробці з картону. **Категорія випуску.** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб.** Інформація для фахівців **схвалена затверджена** для використання в професійній діяльності.

1. Інструкція для медичного застосування препарату «Піаскледин».

2. Mahin E, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum.* 1998;41:81-91.

3. Bokman J, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheum (Edingb.)* 1997;64:825-34.

4. Mahin E, et al. Randomized, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascladin) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the EPASMS study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:76-84.

5. Christensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:399-408.

LABORATOIRES EXPANSANCE

1 place des Saisons – 92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE

Tel. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00

www.expanscience.com

Dileo
FARMA

044119, м. Київ,

вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф. 404.

тел.: (044) 538-01-26,

факс: (044) 538-01-27



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНИЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозювний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозювного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозювний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекції верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, лімфому та лейкоїзм. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

Неочевидні питання імунобіологічної терапії при ревматичних хворобах

Значимою подією для лікарів-ревматологів та фахівців суміжних галузей стала науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», що відбулася 31 жовтня – 1 листопада 2019 року в Києві. Серед нагальних питань були, зокрема, розглянуті актуальні аспекти імунобіологічної терапії (ІБТ).



Академік НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко представив резолюцію щодо ведення пацієнтів, які потребують ІБТ, зокрема лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин α (іФНП- α).

ФНП- α – 26-кілодальтоновий гомотримерний трансмембранний білок, що експресується на поверхні макрофагів, Т-лімфоцитів, природних кілерів, гладком'язових клітин та фібробластів (Van Deventer, 1997). ФНП є важливим прозапальним цитокіном, що задіяний у патогенезі низки запальних та аутоімунних хвороб, як-то ревматоїдний артрит (РА), запальні захворювання кишечника, анкілозивний спондиліт тощо (AC) (Shim, 2011; Brennan et al., 1992). Зниження рівня ФНП за допомогою його специфічних інгібіторів веде до зменшення виразності патологічної запальної відповіді при цих хворобах (Brennan et al., 1992). Розвиток біологічної терапії іФНП впродовж останньої декади рішуче змінив лікування таких хронічних запальних захворювань (ХЗЗ), таких як РА, АС, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, псоріатичний артрит (ПсА) тощо (Mir Viladrich et al., 2016).

Ведення пацієнта із ХЗЗ, що підлягає лікуванню іФНП, є складним і тривалим комплексним процесом, який передбачає співпрацю ревматологів з лікарями суміжних спеціальностей, а саме інфекціоністами, зокрема, гепатологами, гастроентерологами, фтизіатрами, імунологами, дерматологами. Метою такої взаємодії є якісний контроль побічних ефектів лікування, оскільки хворі потребують регулярного скринінгу патологічних станів, як-от туберкульоз, гепатит В, інфекційні ускладнення.

Голіумаб: показання та профіль безпеки

Одним із часто застосовуваних препаратів ІБТ, що являють собою людські моноклональні антитіла до ФНП, є голіумаб. Цей лікарський засіб схвалений для терапії помірно тяжких / тяжких форм РА у комбінації з метотрексатом, активного ПсА у вигляді монотерапії або при спільному застосуванні з метотрексатом, активного АС та помірно тяжких / тяжких форм виразкового коліту в пацієнтів із неадекватною відповіддю на попереднє лікування, непереносимістю останнього чи потребою у тривалій кортикостероїдній терапії (Kay et al., 2016).

У дослідженнях фази 3 за участю хворих на РА, ПсА та АС безпека голіумабу впродовж трьох років лікування відповідала показникам інших іФНП (Kay et al., 2015). У 2016 р. автори провели узагальнений аналіз п'ятих великих мультицентрових досліджень (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-REVEAL, GO-RAISE), до яких були залучені дорослі пацієнти з активними формами РА, ПсА та АС.

Після стандартизації за часом спостереження відмінностей у частоті розвитку тяжких інфекцій, активного туберкульозу (АТБ), опортуністичних інфекцій, смерті, демієлінізації чи злоякісних пухлин у групах голіумабу та плацебо не виявлено. Найбільш поширені побічні ефекти включали інфекційні процеси, артеріальну гіпертензію, еритему в місці введення препарату, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). У 18 із 2228 пацієнтів виникли опортуністичні інфекції, зокрема шість випадків стравохідного/шлунково-кишкового кандидозу,

три – гістоплазмозу, два – легіонельозної пневмонії, по одному – аспергіломи, стравохідного кандидозу/аспергілозу, пневмоцистної пневмонії, герпесу й оксоплазмозу ока, кокцидіомікозу, криптоспоридіозу.

Загальна частота розвитку злоякісних пухлин, стандартизована за часом, не зростала за умов лікування голіумабом порівняно із плацебо (1,07 та 2,59 випадку на 100 пацієнто-років відповідно) та очікуваним рівнем захворюваності у загальній популяції. Однак слід зауважити, що через п'ять років використання голіумабу в дозі 100 мг на місяць поширеність лімфом у групі лікування перевищувала аналогічний показник у загальній популяції США. Автори метааналізу пояснюють цей факт значною тривалістю та високою активністю фонових запальних захворювань (переважно РА).

Туберкульоз

У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, що отримують будь-яке імуносупресивне лікування, зокрема іФНП, зростає вірогідність розвитку туберкульозу. На тлі терапії іФНП відносний ризик туберкульозу збільшується у 1,6–25 разів залежно від клінічного контексту, застосовуваного препарату, національної приналежності пацієнта (Solovic et al., 2010). У зв'язку з цим для таких хворих обов'язковими є скринінг на наявність латентного інфікування *Mycobacterium tuberculosis* та профілактичне лікування з метою зниження ризику прогресування

латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ) з розвитком захворювання на туберкульоз (Mir Viladrich et al., 2016). Слід пам'ятати, що >50% відомих випадків туберкульозу, асоційованих із терапією іФНП, позалежені (British Thoracic Society, 2005).

Діагностика ЛТІ у пацієнтів, що підлягають імуносупресивному лікуванню, особливо важлива у групах високого ризику, які включають такі підгрупи:

- особи, які нещодавно контактували із хворим на туберкульоз;
- особи, що народилися, проживають або часто подорожують до країн із високою поширеністю туберкульозу (до таких, серед інших, належать Росія та країни Східної Європи);
- мешканці та працівники закритих установ (в'язниці, притулки для бездомних осіб, соціальні медичні центри);
- особи з ЛТІ, які знаходяться на лікуванні препаратами з імуносупресією;
- особи, що зловживають алкоголем чи іншими токсичними речовинами, зокрема курці;
- працівники галузі охорони здоров'я, передусім ті, хто лікують пацієнтів з АТБ;
- пацієнти з рентгенографічними ознаками перенесеного туберкульозу, особливо якщо вони ніколи не отримували специфічного лікування;
- імунокомпрометовані особи;
- пацієнти із патологіями, які підвищують ризик розвитку туберкульозу (ВІЛ-інфекція, аутоімунні хвороби, стан після трансплантації

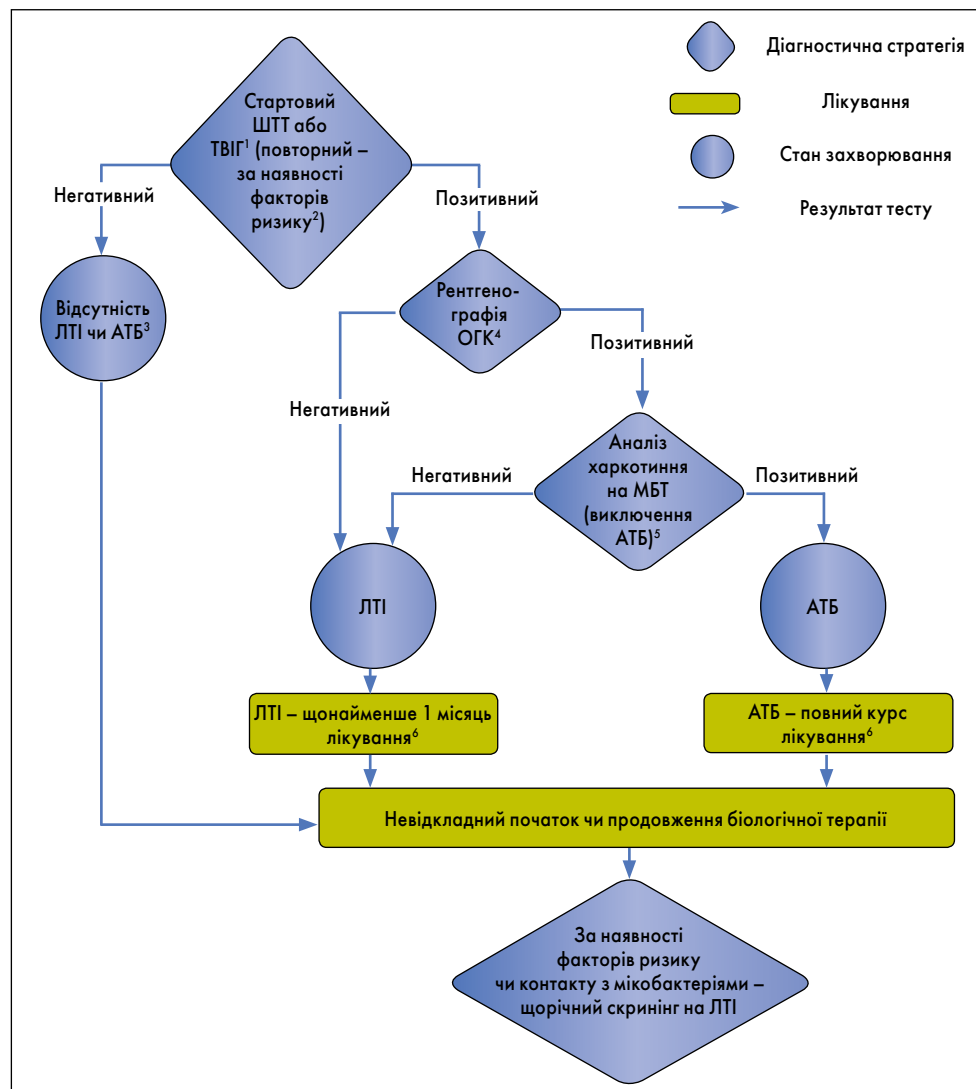


Рис. 1. Алгоритм скринінгу туберкульозу для пацієнтів, що приймають засоби біологічної терапії

Примітки: ¹ Якщо пацієнт підлягав вакцинації БЦЖ, слід надавати перевагу ТВІГ; ² фактори ризику описані в тексті статті; ³ якщо пацієнт є імунокомпрометованим та імовірно хібно негативні результати, треба розглянути можливість повторного виконання ШТТ чи ТВІГ; ⁴ проведення рентгенографії ОГК варто розглянути у пацієнтів із факторами ризику навіть при отриманні повторного негативного результату ШТТ або ТВІГ; ⁵ слід отримати зразки відповідного матеріалу (харкотиння, промивні бронхоальвеолярні води тощо) для виявлення кислотоустійких бактерій у мазку та культурі, розглянути можливість скерування до фтизіатра для наступного обстеження та лікування; ⁶ пацієнта з ЛТІ чи АТБ необхідно скерувати до фтизіатра; у хворих із позитивним результатом ШТТ чи ТВІГ до лікування такий результат часто зберігається після успішної терапії туберкульозу; хворі потребують моніторингу клінічних ознак рецидиву туберкульозу, оскільки повторні лабораторні тести не мають діагностичної цінності.

органів і гастректомії, силікоз, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, пухлини).

Перед призначенням іФНП слід ретельно вивчити історію хвороби (із метою виявлення туберкульозу або ЛТІ в анамнезі та встановлення факту попереднього лікування), провести рентгенографію органів грудної клітки (ОГК) та шкірний туберкуліновий тест (ШТТ). Варто зазначити, що у пацієнтів, які отримують імуносупресивні препарати, спостерігається висока частка (до 40%) хібно-негативних результатів ШТТ (Garcia-Gasalla et al., 2013; Ponce de Leon et al., 2005, 2008).

Виявлення та лікування ЛТІ зменшують імовірність розвитку активного туберкульозу в таких пацієнтів. Терапію ЛТІ слід проводити лише після виключення АТБ. Режим лікування ЛТІ передбачає застосування ізоніазиду впродовж щонайменше шести місяців або ізоніазиду з рифампіцином – трьох. Звична доза ізоніазиду становить 5 мг/кг маси тіла на добу, максимальна – 300 мг/добу. Оптимальна тривалість лікування ЛТІ ізоніазидом – шість місяців. Стандартна доза рифампіцину складає 10 мг/кг маси тіла на добу, максимальна – 600 мг/добу.

Профілактика прогресування ЛТІ до активної форми захворювання проводиться паралельно з терапією іФНП, бажано ініціювати її щонайменше за місяць до початку іФНП. У разі непереносимості ізоніазиду або нечутливості до нього призначають рифампіцин.

Алгоритм скринінгу туберкульозу в пацієнтів, що підлягають застосуванню біологічної терапії, представлено на рисунку 1.

Гепатит В

Ризик реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ) у ревматологічних пацієнтів із хронічною ВГВ-інфекцією, що підлягають лікуванню високими дозами кортикостероїдів, іФНП та ритуксимабом без антивірусної профілактики, є надзвичайно високим, а для осіб із ВГВ-інфекцією в анамнезі – мінімальним (Koutsianas et al., 2017). Так, частка реактивації у дослідженні R. Perez-Alvarez et al. (2011) за участю хворих на хронічний гепатит В становила 64%. Більшість реактивацій відбулася через кілька місяців після початку іФНП (в середньому через 9,8 місяця).

На даний час узагальненого консенсусу щодо визначення реактивації ВГВ після імуносупресії не існує. На думку більшості експертів, реактивація ВГВ передбачає зростання сироваткових рівнів ДНК ВГВ більш ніж на 1–2 log₁₀ МО/мл (якщо ДНК ВГВ визначали при вихідному обстеженні) чи виявлення ДНК ВГВ (>100 МО/мл, якщо ДНК ВГВ при вихідному обстеженні не визначали). У деяких пацієнтів це супроводжується повторною появою HBs-антигену (зворотна сероконверсія). Реактивація ВГВ може відбуватися разом зі спалахами гепатиту, які визначаються як підвищення АЛТ у три та більше разів порівняно з верхньою межею норми або абсолютне значення АЛТ на рівні ≥ 100 МО/мл (Koutsianas et al., 2017).

Високий ризик реактивації ВГВ та можливість запобігти цьому процесу обґрунтовують доцільність виявлення хворих групи ризику до початку імуносупресивного лікування. Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA, 2015), імуносупресивну біологічну терапію можна безпечно застосовувати одночасно із профілактичним призначенням антивірусних засобів (Singh et al., 2015). Для пацієнтів із природним імунітетом до гепатиту В (позитивний ядерний антиген ВГВ [HBs], негативний поверхневий антиген ВГВ [HBs], нормальні показники функції печінки) лікування РА має бути таким самим, як і для тих, хто ніколи не мав гепатиту В або не був носієм цього вірусу.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Однак кожні 6-12 місяців слід контролювати вірусне навантаження (Yeo, Johnson, 2006; Lok et al., 1991). Нелікованих хворих на хронічний гепатит В необхідно скерувати для проходження антивірусної терапії до початку застосування імуносупресивних засобів.

Серологічний скринінг на ВГВ-інфекцію слід проводити у всіх пацієнтів, що підлягають імуносупресивному лікуванню, та хворих з ознаками ураження печінки (підвищений рівень АЛТ, асцит, варикозне розширення вен передньої черевної стінки тощо). На думку експертів Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) й АГА, базисними скринінговими методами є визначення HBs-антигену та антитіл до HBs, тоді як включення до скринінгової програми антитіл до HBs є суперечливим. Хворим, що є негативними за усіма трьома переліченими вище аналізами, слід провести щеплення від ВГВ до початку імуносупресивної терапії.

У хворих, що раніше підлягали вакцинації (HBs-антиген негативний, антитіла до HBs негативні, антитіла до HBs позитивні) та мають титр антитіл до HBs >10 МО/мл, жодні наступні дії не потрібні. У пацієнтів із меншим титром слід розглянути можливість ревакцинації. Особи із позитивним тестом на HBs-антиген характеризуються найвищим ризиком реактивації ВГВ під час імуносупресивної терапії, тому при їхньому веденні обов'язково варто консультуватися з гепатологом. Хворі на активний хронічний гепатит В (підвищений рівень АЛТ, високий рівень ДНК ВГВ, помірна/висока некротично-запальна активність при біопсії печінки) або цирозом печінки повинні розпочинати пероральну противірусну терапію відповідно до сучасних рекомендацій, незалежно від запланованої ІБТ.

Усі інші пацієнти повинні отримувати антивірусну терапію паралельно з лікуванням іФНП, хоча в рекомендаціях АГА (2015) не вказано доцільність рутинного застосування противірусних засобів у цій популяції, яку вважають групою низького ризику. На думку авторів настанови, антивірусну профілактику слід залишити винятково для пацієнтів із нетяжким фіброзом печінки та за доступності ретельного моніторингу рівня ДНК ВГВ й АЛТ.

Профілактичне антивірусне лікування варто розпочинати за 1-2 тижні до антиревматичного, особливо у пацієнтів із високим вихідним рівнем ДНК ВГВ. У випадках, коли це неможливо (ревматичне захворювання загрожує життю або збереженню органів), антивірусну терапію можна розпочинати одночасно з імуносупресивною. Антивірусні препарати слід продовжувати приймати щонайменше протягом шести місяців після завершення антиревматичного лікування (AGA, 2015).

Алгоритм скринінгу гепатиту В для пацієнтів, що підлягають лікуванню засобами біологічної терапії, представлено на рисунку 2.

Гепатит С

Особи з РА, інфіковані вірусом гепатиту С (ВГС), повинні підлягати такому самому лікуванню, як і пацієнти без цієї інфекції. Для моніторингу стану хворих, що отримують противірусні препарати, ревматологи мають співпрацювати з гастроентерологами та/або гематологами (Singh et al., 2015).

Опортуністичні інфекції

Лікування іФНП супроводжується малим, але значущим ризиком тяжких опортуністичних інфекцій (Maini et al., 2002; Koo et al., 2010; Roach et al., 2002). Останні являють собою тяжкі прогресувальні інфекції, спричинені організмами, які за звичайних умов є низькопатогенними або непатогенними взагалі (Symmers, 1965). Найрозповсюдженіші опортуністичні інфекції, тактика ведення пацієнтів із цими станами, а також стратегія ведення хворих на туберкульоз та вірусні гепатити представлені у таблиці.

Вакцинація

У настанові Американського коледжу ревматології (ACR, 2015) вказано, що пацієнтам з РА, які розпочинають лікування засобами біологічної терапії, слід за показаннями провести вакцинації вбитими

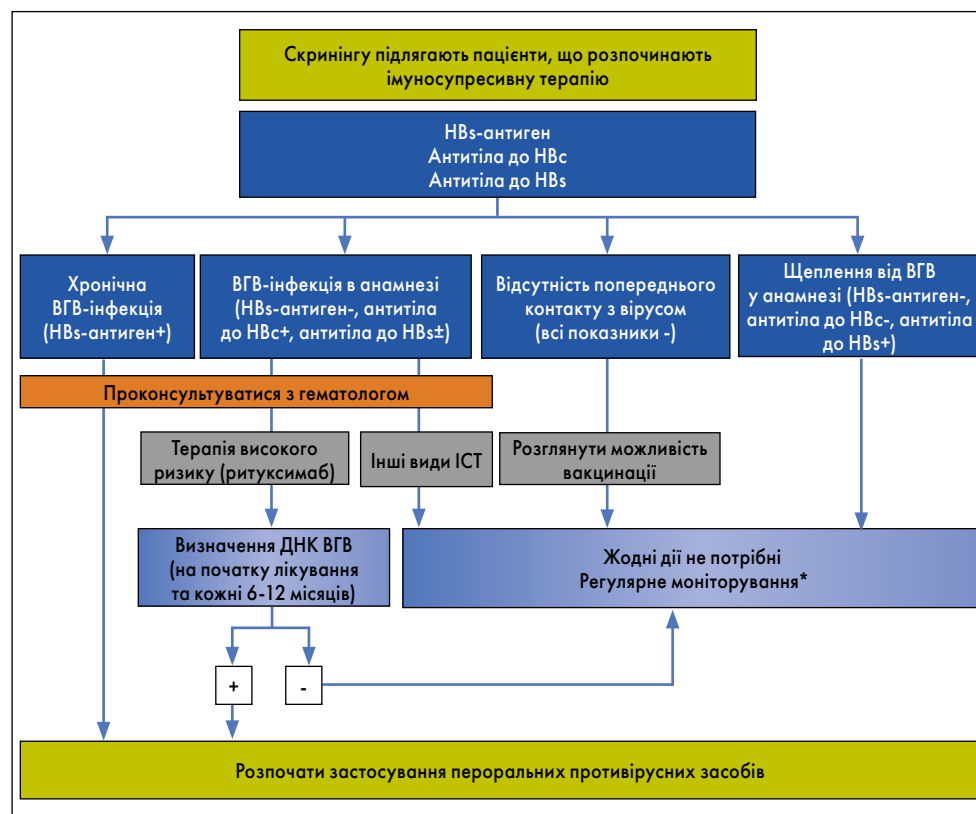


Рис. 2. Алгоритм скринінгу, моніторингу та профілактики реактивації ВГВ для пацієнтів, що приймають засоби біологічної терапії

Примітка: ICT – імуносупресивна терапія; * У осіб із ВГВ-інфекцією в анамнезі слід перевірити рівень ДНК ВГВ за підвищення АЛТ.

(пневмококова, протигрипозна, проти гепатиту В), рекомбінантними (проти людського вірусу папіломи), живими ослабленими вакцинами (проти оперізуючого лишая). Відповідно до рекомендацій Центра контролю та профілактики хвороб США, особи з РА після 50 років повинні підлягати вакцинації проти *Herpes zoster* до ініціації ІБТ, хоча у загальній популяції критичний вік початку таких процедур становить 60 років. Після вакцинації від оперізуючого лишая біологічну терапію потрібно розпочинати після 2-тижневої перерви. Пацієнтам із раннім РА або встановленим діагнозом РА, які на даний час отримують ІБТ, слід уникати живих ослаблених вакцин, зокрема вакцин проти оперізуючого лишая.

Усі ці рекомендації є умовними, оскільки доказових даних із цього питання на сьогодні недостатньо.

Онкологія

У разі раку шкіри в пацієнтів ревматологічного профілю імунобіологічні препарати (ІБП) не є засобами першого вибору. Однак деякі учасники робочої групи вказують, що при помірно високій/високій активності хвороби суглобів у осіб, що раніше підлягали лікуванню із приводу меланоми невисокого ступеня тяжкості чи немеланомного раку шкіри, біологічні засоби можна використовувати за умов регулярного спостереження за станом шкіри (необхідна консультація дерматолога) (Singh et al., 2015).

Коментарі спеціалістів

На зазначеній науково-практичній конференції з коментарями до викладеного виступили спеціалісти суміжних галузей.



Наталія Анатоліївна Гріцова, к. мед. н., доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), у доповіді «Фтизіатричний супровід пацієнтів, які отримують лікування імунобіологічними препаратами», наголосила, що хворі, які отримують ІБТ, зокрема інгібітори фактора некрозу пухлини (іФНП), входять до групи високого ризику щодо захворюваності на туберкульоз. Чому і за яких умов у них може розвинути активна форма хвороби? По-перше, це наявність латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) у пацієнтів, які ніколи не мали туберкульозу. Тим паче ризики зростають в осіб, що хворіли та вилікувалися від ТБ. Другою передумовою може стати зниження імунологічної реактивності на тлі лікування ІБП.

Сьогодні ВООЗ представляє велику кількість настанов із програмного ведення випадків ЛТБІ. Проте, як зазначила спікер, жодні з цих рекомендацій не є досконалими та не дають однозначних відповідей на ключові запитання щодо виявлення та менеджменту осіб із ЛТБІ. За визначенням ВООЗ (2018), латентна туберкульозна інфекція – це стан стійкої імунної відповіді на антиген мікобактерій туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) непоствакцинального характеру за відсутності клінічних проявів активної форми туберкульозу.

Відповідно до настанови ВООЗ із ведення пацієнтів з ЛТБІ 2018 р. (наполеглива рекомендація, низька або дуже низька якість фактичних даних), когорті пацієнтів, в яких слід систематично проводити тестування та лікування ЛТБІ:

- ВІЛ-інфіковані особи, дорослі й діти, що контактували із хворими на легеневу форму ТБ;
- пацієнти, які починають лікування із приводу ФНП;
- хворі на діалізі, або ті, які готуються до трансплантації органів чи переливання крові;
- особи з силікозом.

Для тестування на ЛТБІ застосовують внутрішньокірну туберкулінову пробу Манту з 2 ТО ППД-Л та/або тест вивільнення гамма-інтерферону (квантинтерфероновий тест) (ТВГІ). Діаскінтест не рекомендований ВООЗ. Доповідачка зауважила, що не існує «золотого стандарту» діагностики ЛТБІ, і всі методи мають певні недоліки. Крім того, проба Манту не прийнятна у хворих, які приймають ІБП чи за гострих або хронічних запальних захворювань (ХЗЗ) у період загострення через можливий хибно негативний/некоректний результат.

Тож варто детальніше розглянути ТВГІ. Це тест, який дозволяє визначити рівень специфічного гамма-інтерферону у крові пацієнта, що вивільняється сенсibilізованими Т-клітинами, стимульованими *in vitro* специфічними протеїнами мікобактерій туберкульозу, які входять до комплексу з кількох близькоспоріднених видів мікобактерій, здатних спричинити туберкульоз у людини і тварин (*Mycobacterium tuberculosis* complex). Ці протеїни відсутні у вакцинних штаммах *Mycobacterium bovis* BCG (бацила Кальметта – Герена) і в більшості нетуберкульозних мікобактерій. Тому якщо квантинтерфероновий тест виявився позитивним – це 100% свідчить про інфікування пацієнта та не потребує повторного обстеження.

Крім того, Н.А. Гріцова акцентувала, що в кожного хворого, якому заплановано призначити ІБТ, слід провести обстеження на ЛТБІ до початку лікування. Адже одним із основних факторів імунної відповіді у боротьбі з туберкульозною інфекцією є значення активованих Т-лімфоцитів

макрофагів ФНП, що відіграють провідну роль в елімінації збудника (Neumann, 1996). При застосуванні іФНП може порушуватися співвідношення між вірулентністю і масивністю мікобактерії туберкульозу та реактивністю макроорганізму на користь збудника.

Що ж робити, коли пацієнт, який отримує ІБП, захворів на туберкульоз? За словами лекторки, потрібно лікувати туберкульоз відповідно до сучасних стандартів. Питання щодо припинення ІБТ (чи зміни режиму застосування) слід вирішувати диференційовано для кожного хворого через міждисциплінарну лікарську консультативну комісію.



Лариса Василівна Мороз, д. мед. н., професор Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, висвітлює важливу тему «Тактика ведення вірусно-бактерійних ускладнень на тлі імунобіологічної терапії ревматичних захворювань».

За даними статистики, розповсюдженість ревматоїдного артриту (РА) становить 0,5-1% популяції (The Lancet, 2018). Впровадження у медичну практику хворобомодифікуювальних препаратів, особливо біологічних, дозволило покращити якість життя пацієнтів, зменшило кількість ускладнень при ревматичних захворюваннях.

При РА застосовують наступні групи ІБП:

1. Інгібітори цитокінів:
 - ФНП-α (адаліумаб, голіумаб та ін.);
 - інтерлейкін (ІЛ)-1 (анакинра);
 - ІЛ-6 (тоцилізумаб).
2. Блокатор кистимуляції Т-лімфоцитів (абатацепт).
3. Анти-В-клітинний препарат (ритуксимаб).

Професор детальніше зупинилася на імуносупресії на тлі застосування ІБП, внаслідок якої можуть розвиватися інфекційні ускладнення. Стосовно гепатиту, розповсюдженість HBsAg і anti-HCV серед хворих на РА та АС більшою мірою припадає на когорті осіб працездатного (>30 років) та старшого віку. Це пов'язано з тим, що на час народження цих пацієнтів ще не було запроваджено обов'язкової вакцинації від гепатиту В (Ylmaz et al., 2014).

Таким чином, актуальними є питання скринінгу та вакцинації цих хворих, яким заплановано чи вже проводять ІБТ (Karadag et al., 2016):

1. HBV-скринінг слід виконувати перед призначенням ІБП.
2. Першу дозу вакцини від HBV-інфекції потрібно ввести до лікування за умови виключення усіх ризиків зараження.
3. При Anti-HBs >100 МО/мл вакцинацію не проводять, ініціація ІБТ можлива; у разі Anti-HBs <100 МО/мл ініціація ІБТ можлива після 2-кратної вакцинації.
4. За наявності хронічної HBV-інфекції необхідні додаткові обстеження на HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, Anti-Delta tot, амінотрансферазу, УЗД печінки. Показана противірусна профілактика. При будь-яких титрах HBV DNA доцільно застосовувати 0,5 мг ентекавіру і 245 мг/добу тенфовіру за два тижні до початку ІБТ.
5. При HBsAg (-), Anti-HBs (-), але Anti-HBs total (+) рекомендоване обстеження на HBV DNA: якщо HBV DNA (+), варто провести противірусне лікування, HBV DNA (-) – вакцинацію.
6. Якщо HBsAg (-), Anti-HBs (+), Anti-HBs total (+), слід здійснити обстеження на HBV DNA: за наявності HBV DNA (+) необхідна противірусна терапія, HBV DNA (-) і Anti-HBs <100 МО/мл – дві дози вакцинації.

На додачу, спікер звернула увагу аудиторії на групи пацієнтів, які обов'язково потребують скринінгу на HCV. Це хворі із підтвердженим ризиком зараження, що вживають наркотичні засоби ін'єкційним чи назальним шляхом; особи з підвищеним ризиком зараження, що перебувають на гемодіалізі, мають татування, працюють у лабораторіях зі зразками крові або ті, у кого в анамнезі є переливання крові до 1994 р. Інші групи: ВІЛ-позитивні хворі, пацієнти з високим рівнем аланінамінотрансферази або іншими патологіями печінки (Karadag et al., 2016).

Таблиця. Часті опортуністичні інфекції, клінічні прояви, діагностика та лікування у пацієнтів, що підлягають терапії іФНП			
Хвороба	Клінічні прояви	Діагностика	Тактика ведення пацієнтів
Туберкульоз	Кашель, схуднення, швидка втомлюваність, гарячка, нічне потовиділення, біль у грудях, задишка, кровохаркання, анорексія	Рентгенографія ОГК, ШТТ, ТВІГ	АТБ до застосування іФНП: стандартна 4-компонентна терапія (ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід) щонайменше 2 місяці до початку іФНП АТБ під час застосування іФНП: стандартна 4-компонентна терапія та продовження лікування іФНП за показаннями Відхилення на рентгенограмі ОГК, що відповідають перенесеному легеневому чи позалегеновому туберкульозу, за умов адекватного попереднього лікування: початок застосування іФНП, моніторингування рентгенограми ОГК кожні 3 місяці Відхилення на рентгенограмі ОГК, що відповідають перенесеному легеневому чи позалегеновому туберкульозу, за відсутності адекватного попереднього лікування: якщо АТБ було виключено, хіміопрофілактика ізоніазидом впродовж 6 місяців до початку лікування іФНП Нормальна рентгенографія ОГК, негативний результат тесту на ЛПІ: хіміопрофілактика не потрібна Нормальна рентгенографія ОГК та позитивний ШТТ або ТВІГ: хіміопрофілактика або ізоніазидом 6 місяців, або ізоніазидом та рифампіцином 3 місяці
Грибкові інфекції			
Гістоплазмоз	Кашель, задишка, гарячка, загальна слабкість	Рентгенографія ОГК, визначення антигену в сироватці чи сечі, аналіз бронхоальвеолярних промивних вод або біоптата вогнища у легенях	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: ітраконазол 6-12 тижнів Тяжкі інфекції: амфотерицин В деоксихолат до клінічного покращення, далі – ітраконазол 12 тижнів; метилпреднізолон за умов гіпоксії (парціальний тиск кисню <70 мм рт. ст.)
Кокцидіомікоз	Зазвичай асимптоматичний перебіг; іноді – біль у грудях, кашель, гарячка	Рентгенограма ОГК, серологія (IgG та IgM), аналіз бронхоальвеолярних промивних вод або біоптата вогнища в легенях із виявленням ДНК кокцидії	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: флуконазол 3-6 місяців Тяжкі інфекції: амфотерицин В деоксихолат до клінічного покращення, далі – флуконазол 12 місяців
Кандидоз	Широкий спектр симптомів: від місцевого ушкодження шкіри та слизових оболонок до дисемінованого ураження з поліорганною недостатністю	Ідентифікація мікроорганізму в матеріалі з вогнища	Тяжкі інфекції: припинити лікування іФНП Кандидоз шкіри та слизових оболонок: топічні протигрибкові засоби (ністатин) 2-3 р/добу Дисемінована/системна інфекція: флуконазол чи амфотерицин В деоксихолат щонайменше 14 днів після останнього виявлення позитивної культури крові
Аспергільоз	Може проявлятися легеневою або шкірною інфекцією, позалегеновою дисемінацією Звичні симптоми легеневої інфекції: біль у грудній клітці, кашель, гарячка	Рентгенографія ОГК, аналіз бронхоальвеолярних промивних вод, виявлення антигену в сироватці крові, біопсія вогнища з отриманням культури	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Вориконазол (навантажувальна доза, далі – підтримувальна доза впродовж 6-12 тижнів чи до зникнення симптомів)
Криптококоз	Зазвичай уражає дихальну систему, але може проявлятися фунгемією, шкірною інфекцією, ураженням ЦНС (менінгіт, теносиновіт)	Виявлення антигена, отримання культур зі зразків тканин чи рідин	Активна інфекція: припинити застосування іФНП на час лікування Інфекції незначної/помірної тяжкості: флуконазол 6-12 місяців Тяжкі інфекції: ліпосомальні препарати амфотерицину В або його ліпідні комплекси у поєднанні з флуцитозином щонайменше 2 тижні з наступним призначенням флуконазолу 8 тижнів
Пневмоцистна пневмонія	Гарячка, непродуктивний кашель, прогресуюча задишка	Рентгенографія ОГК, КТ; мікроскопія чи полімеразна ланцюгова реакція на основі промивних вод бронхоальвеолярного лаважу, індукованого харкотиння, біоптата вогнищ легень	Триметоприм/сульфаметоксазол щонайменше 21 день За умов гіпоксії (парціальний тиск кисню <70 мм рт. ст.) – преднізон
Вірусні інфекції			
Гепатит В	Від асимптоматичної інфекції до гострого гепатиту та печінкової недостатності Хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома	Серологія (НВs антиген, антитіла до НВс), ДНК вірусу, біопсія печінки	ДНК ВГВ <2000 МО/мл: ламівудин 2-4 тижні до початку лікування іФНП та 6 місяців після його припинення ДНК ВГВ >2000 МО/мл: ламівудин до сероконверсії НВе антигена та неможливості виявлення ДНК ВГВ. За потреби у лікуванні іФНП тривалістю понад рік розглянути додавання антивірусної терапії
Гепатит С	Від асимптоматичної інфекції до хронічного гепатиту, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми	Серологія (антитіла до вірусу гепатиту С)	Лікування іФНП є безпечним. Для антивірусної терапії ВООЗ (2019) рекомендує призначати: софосбувір/ледінаспір протягом 12 тижнів для генотипів 1, 4, 5 і 6; софосбувір/рибавірин 12 тижнів для генотипу 2; софосбувір/рибавірин 24 тижнів для генотипу 3
Герпесвірусна інфекція (Herpes simplex)	Первинна інфекція: асимптоматична або самообмежувальний процес незначної тяжкості у вигляді виразок на губах або у ротовій порожнині. Імунокомпрометовані пацієнти: тяжка дисемінація (енцефаліт, менінгіт, езофагіт, коліт, гепатит)	Полімеразно-ланцюгова реакція на основі матеріалу вогнищ	Тяжкі інфекції: припинити лікування іФНП Рецидивуючі інфекції: ацикловір, валацикловір, фамцикловір
Примітки: Ig – імуноглобулін, КТ – комп'ютерна томографія, адекватне лікування туберкульозу становить ≥6 місяців терапії препаратами першої лінії, зокрема ≥2 місяців – комбінацією рифампіцину, ізоніазиду, піразинамідів та етамбутолу. Адаптовано за T. Ali et al., 2013.			

Крім того, слід пам'ятати, що частими ускладненням на тлі ІБТ є опортуністичні інфекції, як-то *Herpes Zoster*, пневмоцистна пневмонія, генералізований кандидоз, гістоплазмоз, аспергільоз, цитомегаловірус та ін. Як наголосила професор, на час лікування даних ускладнень ІБТ призупиняють (Bernatsky et al., 2007).

Окрім того, Лариса Василівна зупинилася ще на одному важливому аспекті ведення хворих на РА, а саме принципах вакцинації пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), неживі вакцини (включно з інактивованою вакциною проти грипу) та пневмококову вакцину (PCV13) доцільно призначати пацієнтам із ХЗЗ, яким планують чи проводять імуносупресивне лікування (Logg et al., 2013). Полісахаридну пневмококову вакцину (PPSV23) потрібно призначати особам віком ≥2 років із ХЗЗ, що отримують низькодозову чи високодозову імуносупресивну терапію. Схема застосування: PPSV23 ≥8 тижнів після PCV13, другу дозу PPSV23 вводять через п'ять років.

Інші рекомендовані вакцини, зокрема проти гепатиту В, не повинні бути відтерміновані через ризик загострень ХЗЗ чи імуносупресивних захворювань. Вакцинацію від вітряної віспи слід призначати пацієнтам із ХЗЗ без імунітету до вітряної віспи (≥4 тижні до початку імуносупресивної

терапії, якщо лікування може бути безпечно відстрочене). Вакцинацію від вітряної віспи варто розглядати в осіб із ХЗЗ без імунітету до вітряної віспи, які отримують низькодозову імуносупресивну терапію. Інші живі вакцини не повинні призначатися пацієнтам із ХЗЗ, що використовують імуносупресивні засоби.



Андрій Едуардович Дорофєєв, д. мед. н., професор Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), у доповіді «Сучасні підходи ведення пацієнтів на імунобіологічній терапії» зробив акцент на важливості злагодженого міждисциплінарного ведення пацієнтів із автоімунною патологією.

Насамперед лектор наголосив на актуальності проблеми, адже поширеність автоімунних захворювань як у світі, так і в Україні зокрема зростає. Це стосується здебільшого пацієнтів молодого віку, що означає тривалу терапію, яка може призводити до низки небезпечних і важких ускладнень. Якщо до того ж враховувати високу коморбідність при зазначених патологічних станах, такі хворі потребують ретельного спостереження групою спеціалістів.

Надважливою задачею клініциста є вибір стратегії ІБТ. Цей процес слід розділити на кілька етапів:

- відбір пацієнтів на ІБТ – верифікація діагнозу, клінічна активність хвороби, вік, куріння тощо; перш ніж призначити ІБП, необхідне комплексне обстеження, зокрема консультації фтизіатра, невролога, офтальмолога, пульмонолога, кардіологічні дослідження; важливу роль відіграє супутня патологія, яку також мають оцінювати спеціалісти різного профілю;
- вибір оптимального препарату, оскільки на сьогодні на вітчизняному фармринку представлено широкий асортимент ІБП, що направлені на різні ланки імунобіологічного компонента;
- наступний моніторинг пацієнта, підтримання досягнутого терапевтичного ефекту і профілактика ускладнень.

На тлі ІБТ, зокрема іФНП, занепокоєння викликають інфекційні ускладнення. Саме тому доцільно робити вибір на користь тих препаратів, які чинять мінімальну кількість побічних ефектів. У даному контексті добре зарекомендував себе іФНП з високим профілем безпеки голіумаб (Ahadiet et al., 2019). Закономірно, що, залежно від побічних ефектів, можна оцінити прихильність до терапії з боку пацієнтів. У дослідженні Р. Bhoi et al. (2016) найвищий комплаєнс було відмічено у хворих, що застосовували голіумаб порівняно з іншими іФНП (етанерцепт, адаліумаб).

Ще одним аспектом, який слід оцінювати при виборі ІБП, окрім тривалості досягнутої ремісії та клінічного ефекту, є імуногенність. Вона залежить від часового проміжку застосування препарату, дози, нозології. Висока імуногенність є причиною додаткового призначення імуносупресора. У дослідженні В. Gorovits et al. (2018) голіумаб показав достовірні переваги щодо імуногенності порівняно з адаліумабом при різних нозологіях.

Насамкінець професор зазначив, що в жодних авторитетних настановах, наприклад Американського коледжу ревматології (ACR) з лікування ювенільного РА (2019), РА (2015), АС (2019) тощо, немає чітких рекомендацій щодо мультидисциплінарного супроводу пацієнтів. Андрій Едуардович слушно запропонував розробити подібний документ зі спільного ме-неджменту хворих, які отримують ІБТ.

Фіналом конференції стало прийняття Резолюції на нараді Асоціації ревматологів України, головних спеціалістів НАМН і експертів МОЗ України, головних обласних ревматологів та терапевтів, а також провідних фахівців під головуванням професора **Володимира Миколайовича Коваленка**. Було укладено перелік міждисциплінарних робочих груп, зокрема з імунобіологічної терапії, куди, крім ревматологів, увійшли такі спеціалісти, як інфекціоністи, дерматологи, гастроентерологи.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс – єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання **ефективності**
та **безпеки** при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою: таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у паціє з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паціє з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсультів та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквісу може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморрагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками важкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів CYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



Антитромботична терапія у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного гострого коронарного синдрому та/або черезшкірного коронарного втручання

Фібриляція передсердь (ФП) асоційована з підвищенням ризику смерті, інсульту й інших тромбоемболічних ускладнень, серцевої недостатності та госпіталізацій, погіршенням якості життя, зниженням переносимості фізичного навантаження і дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Camm et al., 2010). ФП на тлі перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) є поширеною та складною клінічною ситуацією, що потребує коригування антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії (Kirchhof et al., 2016; Steffel et al., 2018). Питання оптимізації антитромботичного лікування у пацієнтів із неклапанною ФП (НКФП) та ГКС висвітлювали на XX Національному конгресі кардіологів (25-27 вересня 2019 року, м. Київ) провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін та старший науковий співробітник відділу аритмій серця, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ).

Актуальність проблеми зумовлена тим, що будь-яка ФП підвищує ризик як ішемічних подій (інфаркт, інсульт, смерть), так і кровотеч. Тромб, який формується при ФП, має певні особливості, пов'язані з локалізацією (ліве передсердя та його вушко), розміром (достатньо великий) та структурою (переважно містить значну кількість еритроцитів, що сплетені ниткою фібрину). Своєю чергою, при ГКС відбувається травма судини на місці атеросклеротичної бляшки, яка запускає зовнішній шлях стимуляції утворення тромбоцитарного тромбу, що зумовлює необхідність проведення антитромбоцитарної терапії, тоді як при еритроцитарному показанні антикоагулянти. До того ж, коли йдеться про ГКС (з/без елевачії сегмента ST), найбільш актуальним та доцільним є стентування задля відновлення прохідності судини та забезпечення нормального кровопостачання міокарда. При цьому стент – структура тромбогенна, що також вказує на необхідність застосування антитромбоцитарних препаратів.

Отже, складається ситуація, коли ФП потребує призначення антикоагулянтів, тоді як ГКС – проведення антитромбоцитарної терапії. НКФП підвищує ризик інсульту, ГКС – рецидиву інфаркту, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) – тромбозу. Відомо також, що ЧКВ, антикоагулянтна та антитромбоцитарна терапія супроводжуються значною вірогідністю кровотеч. Таким чином, тактика ведення пацієнтів із НКФП, що перенесли ЧКВ, повинна постійно балансувати між ризиком тромбозу та кровотеч (Lip et al., 2018).

Близько 30 років тому варфарин увійшов у практику лікування ФП, що привело до зниження ризику розвитку інсульту та тромбоемболічних ускладнень більш ніж на 60%. Було проведено кілька випробувань, що продемонстрували його високу ефективність у попередженні інсульту при ФП: дію препарату порівняно із плацебо вивчали у дослідженнях AFASAK I (Petersen et al., 1989-1990), BAATAF (Kistler et al., 1990), SPAF I (1991), SAFA (Connolly et al., 1991), SPINAF (Ezekowitz et al., 1992), EAFT (Koudstaal et al., 1993) із загальною кількістю 2900 пацієнтів. У зазначених випробуваннях варфарин показав достовірну ефективність, що зумовило його використання у хворих із високим кардіоемболічним ризиком. Зокрема, виникнення НКФП під час подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжувалося обов'язковим призначенням даного лікарського засобу.

Але вже 2012 р. європейські вчені висловили позицію щодо небезпеки потрійної терапії з варфарином у пацієнтів із ГКС та вимагали якомога швидше проаналізувати можливість використання нових прямих оральних антикоагулянтів (ПрОАК) при ГКС та НКФП.

Зокрема, були розглянуті питання фармакології та результати клінічних випробувань ПрОАК у профілактиці інсульту при НКФП та вторинній профілактиці після ГКС. Наголошувалося, що у третій фазі досліджень при НКФП порівняно з варфарином дабігатран етексилат у дозі 150 мг двічі на добу знижував ризик розвитку інсульту / системної емболії без збільшення кровотеч; дабігатран етексилат по 110 мг двічі на добу був схожий за ефективністю з варфарином щодо зменшення кількості кровотеч (RE-LY, 2009); апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу знижував частоту розвитку інсульту, системної емболії, смертності та зменшував кількість кровотеч (ARISTOTLE, 2012). Ривароксабан у дозі 20 мг/добу порівняно з варфарином не показав суттєвих відмінностей щодо появи великих кровотеч (ROCKET-AF, 2011).

Загалом De Caterina et al. дійшли висновку, що ПрОАК демонструють кращу ефективність, безпеку та зручність порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) для більшості осіб із НКФП і можуть чинити позитивний ефект після ГКС. Водночас було зазначено, що існують деякі питання, які потребують належного розв'язання (De Caterina et al., 2012).

«Першою ластівкою» стало обмеження призначення варфарину та потрійної терапії, зокрема, після нашумілого дослідження WOEST, в якому застосування подвійного лікування порівняно з потрійним знижувало частоту розвитку будь-яких кровотеч. Під час потрійної терапії кровотечі починали наростати протягом перших 30 діб, що значною мірою підвищувало ризик смерті (Dewide et al., 2013).

Наступним кроком став метааналіз 15 досліджень за участю понад 7 тис. пацієнтів, в якому було чітко показано, що комбінація АВК та клопидогрелю асоціювалась зі зменшенням кількості кровотеч та частоти смерті, інфаркту, інсульту й реваскуляризації тромбозів стентів порівняно з потрійною терапією (D'Ascenzo et al., 2015). Саме з цього моменту потрійна терапія почала здавати свої позиції.

Як відомо, першими роботами, присвяченими антитромботичній терапії у хворих на НКФП, що перенесли ГКС та ЧКВ, стали пошукове дослідження PIONEER AF-PCI та підтверджувальне дослідження RE-DUAL PCI.

Дизайн PIONEER AF-PCI був певною мірою подібний до такого WOEST. У випробуванні порівнювали два антитромботичні режими, що включали нижчі дози ривароксабану, ніж рекомендовані для запобігання ризику інсульту в пацієнтів із НКФП (ривароксабан по 15 мг/добу з інгібітором P2Y₁₂ або ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу з ацетилсаліциловою кислотою [АСК] та інгібітором P2Y₁₂, з переходом на ривароксабан по 15 мг/добу з АСК, коли застосування інгібітора P2Y₁₂ припиняли) та АВК із подвійною антитромбоцитарною терапією. Частота кровотеч була достовірно нижчою у разі застосування двох режимів ривароксабану, ніж АВК, а також не спостерігалось достовірного підвищення ризику ішемічних подій, інсульту або тромбозу стента (Gibson et al., 2016).

У дослідженні RE-DUAL PCI порівнювали два антитромботичні режими, що включали затверджені дози дабігатрану для профілактики інсульту й системної емболії у хворих на НКФП (150 або 110 мг двічі на добу) з інгібітором P2Y₁₂, варфарин та подвійну антитромбоцитарну терапію. Знову ж таки, показники частоти кровотеч були значно нижчими у разі застосування кожного з режимів дабігатрану, ніж варфарину з подвійною антитромбоцитарною терапією, до того ж ризик ішемічних подій не був суттєво вищим (Cannon et al., 2016).

У вищезгадані дослідження ривароксабану, дабігатрану були включені пацієнти з коронарною хворобою серця, яким проводили ЧКВ у зв'язку з гострим ГКС або планову ЧКВ, та не залучені ті, що отримували тільки медикаментозне лікування із приводу ГКС.

За результатами зазначених випробувань доповідачі звернули увагу на те, що не було продемонстровано переваг якоїсь стратегії щодо серцево-судинної смертності, тоді як аналіз клінічно значущих кровотеч згідно з критеріями TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) виявив достовірну користь подвійної терапії щодо їхнього зменшення (Cannon et al., 2016; Gibson et al., 2016).

Отримані результати остаточно зумовили фокус на використанні ПрОАК в антитромботичній терапії пацієнтів із НКФП після ГКС/ЧКВ: PIONEER AF-PCI (ривароксабан, 2016), RE-DUAL PCI (дабігатран, 2017) AUGUSTUS (апіксабан, 2019), ENTRUST-AF PCI (ендоксабан, 2019).

У березні 2019 р. на науковій сесії Американської колегії кардіологів (ACC) було оголошено результати AUGUSTUS – найбільшого дослідження з оцінки безпеки застосування апіксабану (Еліквіс) порівняно з АВК у пацієнтів із поєднанням НКФП, перенесеного ГКС та/або ЧКВ, яким показані антикоагулянти та антиагреганти.

У даному випробуванні вперше порівнювали ПрОАК із варфарином у складі подвійної та потрійної терапії, де апіксабан продемонстрував достовірно кращу безпеку й ефективність порівняно з АВК. Нарешті, подвійна антикоагулянтна терапія без АСК привела до зниження ризику кровотеч на 47% порівняно із потрійною.

У дослідження AUGUSTUS було включено 4613 пацієнтів із показаннями до постійної антикоагулянтної терапії, зумовленими НКФП, які перенесли ГКС та/або коронарне стентування. Випробування було сплановане із 2х2-факторіальним дизайном: хворих рандомізували у групи приймання апіксабану (стандартна доза для пацієнтів із НКФП – 5 мг двічі на добу) або варфарину (відкрита гілка дослідження), а також застосування АСК по 81 мг/добу або плацебо. Тривалість спостереження склала шість місяців. У 92,6% випадків як інгібітор P2Y₁₂ призначали клопидогрель (на розсуд лікаря). Серед тих, хто одержував апіксабан, дозу було знижено



О.І. Іркін



О.М. Романова

до 2,5 мг двічі на добу, відповідно до стандартних критеріїв для такого зниження, у 10% пацієнтів. У хворих, що отримували варфарин, час міжнародного нормалізованого відношення у цільовому діапазоні склав 59% (Lopes et al., 2019).

Основні результати дослідження AUGUSTUS показали, що застосування препарату Еліквіс у поєднанні з інгібіторами P2Y₁₂ в подвійній або потрійній комбінації з АСК приводило до зниження ризику великої та клінічно значущої невеликої кровотечі за критеріями Міжнародного товариства з вивчення тромбозу та гемостазу (ISTH) на 31% порівняно з АВК разом з інгібіторами P2Y₁₂ в подвійній чи потрійній комбінації (10,5 і 14,7% відповідно; ОР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,81; p<0,001 щодо переваг). Незалежно від використання антикоагулянту (апіксабан або АВК) було продемонстровано, що додавання АСК (потрійна комбінація) до інгібітора P2Y₁₂ спричиняє збільшення ймовірності великої та клінічно значущої невеликої кровотечі за ISTH протягом шести місяців лікування майже вдвічі (16,1 і 9,0% відповідно; ОР 1,89; 95% ДІ 1,59-2,24; p<0,001).

При аналізі вторинних комбінованих випадків, таких як смерть і госпіталізація, виявлено, що застосування препарату Еліквіс у поєднанні з подвійним або потрійним лікуванням зумовлює зниження цих показників порівняно із прийманням АВК в аналогічних режимах антиагрегантної терапії (23,5 і 27,4% відповідно; ОР 0,83; 95% ДІ 0,74-0,93; p=0,002). Вивчення частоти настання результату (смерть або ішемічна подія – інфаркт міокарда, інсульт, верифікований або ймовірний тромбоз стента чи екстрена реваскуляризація) показало їхню порівнянність у групах пацієнтів, які отримували апіксабан та АВК як антикоагулянтну терапію (6,7 і 7,1% відповідно; ОР 0,93; 95% ДІ 0,75-1,16; p незначимо).

Таким чином, дослідження AUGUSTUS підтверджує безпеку та ефективність апіксабану порівняно з АВК у дозі, рекомендованій для пацієнтів із НКФП, і демонструє достовірне зниження ризику кровотеч, смертності та повторних госпіталізацій при відмові від АСК, без підвищення вірогідності повторних коронарних подій (Lopes et al., 2019).

Відповідно до оновлених рекомендацій Європейської асоціації ритму серця з ведення хворих на НКФП (EHRA, 2018), антикоагулянтна подвійна терапія з дабігатраном у дозі 150 мг вочевидь є кращим вибором порівняно із потрійною для більшості пацієнтів на підставі результатів рандомізованого дослідження RE-LY щодо ефективності довгострокової антикоагулянтної терапії та випробування RE-DUAL PCI.

Водночас наразі вже оновлено консенсус північноамериканських експертів з антитромботичної терапії в осіб з НКФП, які отримують оральні антикоагулянти і перенесли ЧКВ, що різко обмежує перипроцедурне використання потрійної антитромбоцитарної терапії; лише за великого ризику ішемічних (коронарних) подій допускається її подовження на термін до одного місяця, тоді як надалі рекомендоване подвійне лікування із ПрОАК (Angiolillo et al., 2018). Своєю чергою у даному документі запропоновано всебічний перегляд наявних доказів та включення нових даних щодо аспектів призначення антитромбоцитарної терапії у хворих на НКФП із перенесеним ГКС/ЧКВ з метою розробки остаточних рекомендацій для використання у клінічній практиці (Lip, 2018).

Підготувала **Олександра Демецька**

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0046

Приховані та наявні прояви залізодефіцитної анемії

Дефіцит заліза вважається найпоширенішою причиною анемії у світі. Залізодефіцитна анемія (ЗДА) проявляється затримкою розумового та моторного розвитку дітей і зниженням працездатності у дорослих. Під час вагітності ЗДА може бути причиною перинатальної смерті, недоношеності та низької ваги дитини при народженні (Kasperet al., 2015). Важливим аспектом проблеми є також коморбідність, оскільки анемія погіршує стан пацієнта із будь-якою патологією. Особливостям проявів та сучасним аспектам лікування ЗДА під час XX Національного конгресу кардіологів (25-27 вересня 2019 року, м. Київ) присвятила доповідь провідний науковий співробітник Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, к. мед. н. Аліса Юріївна Лиманська.

Епідеміологія

На думку спікера, актуальність проблеми ЗДА у світі зумовлена тим, що її питома вага серед усіх анемії складає 89%, тоді як латентний дефіцит заліза в деяких регіонах сягає 50%. Вживання заліза у дівчат та фертильних жінок у розвинутих країнах становить 50% від норми. Наслідки анемії для представників жіночої статі є колосальними, оскільки дана патологія несприятливо впливає не лише на їхню працездатність, але й репродуктивну функцію. У жінок дефіцит заліза спостерігається частіше, ніж у чоловіків: у репродуктивному віці клінічні прояви ЗДА мають 22 та 5-10% відповідно. Частота ЗДА серед усіх анемії вагітних жінок становить 85-90% (ВООЗ, 2015).

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, поширеність ЗДА серед дітей шкільного віку складає 23,5%, що призводить до затримки фізичного та психічного розвитку. Частота ЗДА серед українських жінок репродуктивного віку коливається від 14 до 17%, серед вагітних — 27,5%, що своєю чергою проявляється недоношеністю, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, низькою масою тіла новонародженого, спричиняє дистрес плода та збільшення перинатальної захворюваності, а також супроводжується порушенням інтелекту дитини й поведінковими відхиленнями у дорослому віці.

Серед пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) частота ЗДА сягає 45%, що зумовлює збільшення смертності у 2,5-3 рази (Dunlay et al., 2008; He, Wang, 2009; Le Jemtel et al., 2010).

Діагностичні критерії

Анемію визначають як концентрацію гемоглобіну (Hb) нижче за референтний діапазон норми (з огляду на вік, стать та наявність вагітності). Відповідно до даних ВООЗ (2011), про анемію свідчить рівень Hb <130 г/л у чоловіків, 120 г/л у жінок та 110 г/л у вагітних (Hb має бути ≥110 г/л протягом I триместру, ≥105 г/л — II, ≥110 г/л — III) і дітей дошкільного віку. Іншими критеріями встановлення діагнозу анемії є анізоцитоз, мікроцитоз, гіпохромія еритроцитів, феритин <12 мкг/л (<15 мкг/л для вагітних), залізо сироватки крові <11,6 мкмоль/л, середній об'єм еритроцитів (MCV) <80.

Незважаючи на те що вміст феритину в сироватці крові не завжди дозволяє адекватно оцінити ситуацію, цей показник є найдоступнішим для визначення та високоінформативним тестом діагностики дефіциту заліза.

Своєю чергою, визначення розчинних рецепторів трансферину (sTfR) — трансмембранного білка, який транспортує залізо до клітин, є критерієм його ефективної потреби. Концентрація розчинних рецепторів трансферину зростає при дефіциті заліза у тканинах, тому встановлення цього показника може допомогти у проведенні диференційної діагностики

ЗДА від анемії, асоційованої з хронічними захворюваннями. При ЗДА кількість рецепторів трансферину збільшена, а при анемії, пов'язаній із хронічною патологією, — нормальна (Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, Наказ МОЗ від 02.11.2015 № 709).

На додачу, для скринінгу достатнім є визначення рівня феритину. Здебільшого ЗДА можна ефективно діагностувати шляхом проведення загального аналізу крові та оцінки концентрації феритину в сироватці.

Класифікація та етіологія

Відповідно до морфологічної класифікації анемії за MCV, розрізняють мікроцитарну (MCV<80), основою якої завжди є дефіцит заліза (ЗДА, анемія хронічного запалення, таласемія тощо), нормоцитарну (MCV=80-100) — збільшення еритропоезу в кістковому мозку (гемоліз, гостра крововтрата) або його зменшення (лейкоз, мієлома, апластична анемія) та порушення синтезу еритропоетину (хвороби нирок, печінки, хронічні захворювання), а також макроцитарну анемію (MCV>100). Остання поділяється на мегалобластну (B₁₂-дефіцитну, фолієводефіцитну, вплив ліків та токсинів) та немегаобластну (алкогольна вісцеропатія, патології печінки, хронічне обструктивне захворювання легень, мієлодиспластичний синдром).

Окрім того, основними етіологічними чинниками виникнення анемії є хронічні крововтрати, зокрема маткові та шлунково-кишкові кровотечі. Також анемію можуть спричиняти паразитарні захворювання (як-то анкілостомідоз), крововтрати у замкнені порожнини тіла з наступним порушенням реутилізації заліза (ендометріоз, ізольований легеневий гемосидероз, синдром Гудпасчера тощо), гематурія при хворобах нирок і сечовідних шляхів (гломерулонефрит, полікістоз, амілоїдоз нирок, туберкульоз, рак сечового міхура та ін.), геморагічні діатези, носові кровотечі (наприклад, хвороба Ослера, геморагічний діатез, артеріальна гіпертензія), ятрогенні крововтрати (гемоекспузія у пацієнтів із поліцитемією, гемодіаліз, донорство).

Своєю чергою дефіцит заліза може бути зумовлений як екзо-, так і ендегенними факторами. До перших відносять недостатнє надходження заліза з їжею (вегетаріанці, порушене харчування в осіб із низьким соціально-економічним рівнем життя, хворі на нейрогенну та психічну анорексію, вплив танінів через споживання міцного чаю). Щодо внутрішніх факторів, дефіцит заліза може бути пов'язаний із порушенням його транспорту (вроджена гіпо- та атрансферинемія, гіпопротейнемія різного генезу — нефротичний синдром, зниження білковосинтезувальної функції печінки, поява антитіл до трансферину та його рецепторів), всмоктування (ентерити та ентеропатії, синдром мальабсорбції тощо),

перерозподільним дефіцитом заліза (запалення, пухлини), а також підвищеною потребою у залізі (вагітність, пологи, лактація, статеве дозрівання, активний ріст) (Kasper et al., 2015).

Прояви та особливості перебігу ЗДА у певних категоріях пацієнтів

Раніше анемію називали «хворобою втомленої крові». Певною мірою це пов'язано з тим, що першими скаргами є безпричинна слабкість та втомлюваність. Під час розвитку захворювання спостерігаються тахікардія, діастолічна дисфункція як прояв сидеропенії та, як наслідок, СН. Отже, часто має місце поєднання симптомів анемії та серцевих розладів, після чого виникають суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, шум у вухах, запаморочення, задишка, систолічний шум між лопатками, «шум дзиги» на яремних венах, гіпертрофія міжшлуночкової перетинки та лівого шлуночка (збільшення симпатичної активності серцевого викиду), зниження толерантності до фізичного навантаження.

Анемія може бути результатом або причиною захворювання серця чи нирок та спричинити так званий кардіоренальний анемічний синдром, що включає поєднання хронічної СН, дисфункції нирок та анемії (Silveberg et al., 2006). Як відомо, СН — найпоширеніший тип серцево-судинних ускладнень в осіб із нирковою недостатністю. При цьому анемія спричиняє зростання швидкості прогресування хронічної хвороби нирок, затримку солі, рідини, підвищення тиску наповнення та СН, що своєю чергою зумовлює зниження серцевого викиду, ниркового кровообігу, гломерулярної фільтрації, призводить до невідповідної продукції еритропоетину й посилює анемію. Прогресування анемії збільшується із прогресуванням СН, віком, наявністю супутніх захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок.

Таким чином, анемія негативно впливає на функцію міокарда, активує нейрогормональні механізми, погіршує функцію нирок і сприяє недостатності кровообігу. При цьому лікування анемії не є пунктом стандартної терапії пацієнтів із СН, але вважається за доцільне (Ponikowski et al., 2016).

Щодо цільових рівнів Hb при лікуванні анемії у хворих на СН, стандарти Європейської асоціації діалізу та трансплантації (ERA-EDTA) декларують даний показник ≥110 г/л, але ≤130 г/л, оскільки надто значна концентрація Hb асоційована з підвищеним ризиком летальних наслідків (Mozaffarian et al., 2003; Sharma et al., 2004).

Також, як зауважила Аліса Юріївна, варто пам'ятати, що розвиток анемії можуть спричиняти лікарські засоби. Наприклад, відомі випадки, коли терапія хворих на СН інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту й блокаторами рецепторів ангіотензину



А.Ю. Лиманська

зумовлювала зниження продукції та активності ангіотензину, що веде до зменшення біосинтезу еритропоетину, зниження відповіді на нього та порушення захоплення еритропоетину кістковим мозком. Також використання зазначених препаратів викликає зниження показника інсуліноподібного фактора росту та вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи, а також гальмування катаболізму пептиду, що зменшує проліферацію ретикулоцитів.

Своєю чергою нестероїдні протизапальні засоби та тиреостатики (мерказоліл) зумовлюють безпосередній мієлотоксичний ефект із пригніченням функції кісткового мозку, тоді як антисекреторні (блокатори протонної помпи, блокатори H₂-гістамінових рецепторів) антацидні препарати викликають порушення відновлення тривалентного заліза (з їжі) до двовалентного (гіпоацидна дія) (Caramelo, 2007).

Певні особливості має анемічний синдром у літніх людей. Залізодефіцитний стан супроводжується раннім зниженням гломерулярної фільтрації, порушенням секреції ниркового еритропоетину, еритропоетин-резистентністю (підвищення показника еритропоетину) у 24,5% хворих на анемію та СН.

На тлі анемії в осіб із СН II-III функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та фракцією викиду (ФВ) >51% спостерігається порушення функції нирок. При цьому в пацієнтів похилого віку мають місце адаптація до низької кількості гемоглобіну та незначна виразність гемосидерозу — вони менше скаржаться на слабкість. Також у даної категорії хворих часто наявні супутня патологія, комбінація декількох етіологічних факторів, переважання шлунково-кишкових симптомів (диспепсія, закрепи), поєднання кількох анемії (ЗДА, B₁₂-дефіцитна, анемія хронічного запалення тощо), а також нетримання сечі (м'язова гіпотонія, атрофія) (Воронков, 2005).

За даними Британського товариства гастроентерологів (BSG, 2011), анемія може проявлятися гастроентерологічними розладами: як суб'єктивними, прихованими — спотворенням смаку та апетиту, так і наявними об'єктивними — диспепсією, атрофією слизової оболонки стравоходу, шлунка, кишечника, сухістю слизової стравоходу та болем при ковтанні, зниженням секреторної функції шлунка, згладжуванням сосочків язика (глосит), болем та відчуттям розпирання в ділянці язика, стоматитом.

При цьому спостерігається схильність до загострення хронічних запальних процесів різної локалізації на тлі дистрофічних проявів у органах.

Дерматологічними ознаками анемії є сухість шкіри та волосся, його ламкість та випадіння, свербіж (так званий анемічний дерматит як прояв ЗДА), порушення цілісності епідермісу (тріщини, виразки, ангулярний стоматит), гіперкератоз колінних та ліктьових ділянок, оніходистрофії (койлоніхії) (Hillman et al., 2010).

Крім того, при анемії може мати місце порушення психоемоційного стану, яке проявляється погіршенням пам'яті та уваги, відсутністю емоцій (анемічна гіпоксія) та апатією. Це зумовлено тим, що залізо у нормі сприяє формуванню у клітинах ЦНС рецепторів дофаміну, тоді як дефіцит заліза викликає порушення формування та функціонування дофамінергічних нейронів, що призводить до зниження синтезу дофаміну та викликає зміни психоемоційного стану людини. Також певний внесок мають так звані істеричні крововтрати — штучно викликані кровотечі в осіб із прихованими психопатичними відхиленнями (Greer et al., 2013).

Частою є анемія у спортсменів, виникнення якої зумовлене втратою заліза через піт при фізичних навантаженнях, сечу, мікрокровотечі у шлунково-кишковому тракці (ШКТ) внаслідок перевантаження та постійного стресу внутрішніх органів, а також порушення цілісності еритроцитів у стопах під час бігу в момент їхнього контакту із твердим покриттям бігової доріжки («синдром втомлених ніг») (Hinton, 2014).

Особливим контингентом є підлітки, дефіцит заліза в яких проявляється уповільненням моторних функцій, млявістю, проблемами з координацією та порушенням/затримкою адекватної вербальної комунікації, логічних здібностей, психологічними й поведінковими порушеннями, а також зниженням фізичної активності (UNICEF, 2013).

Попередження та лікування ЗДА

Принципи попередження та лікування ЗДА ґрунтуються на виявленні й ліквідації вогнища крововтрати, раціональному харчуванні та терапії анемії за допомогою пероральних препаратів заліза (переважно двовалентного). При цьому дієтичні домішки та комплекси полівітамінів не є лікувальними засобами анемії.

Натомість, терапія має включати препарати двовалентного заліза, пероральні форми (заліза сульфат, заліза фумарат, заліза сахарат), препарати тривалентного заліза, пероральні форми (комплекс гідроксиду заліза (III) з полімальтозою), препарати заліза в комбінації з фолієвою кислотою (заліза фумарат + фолієва кислота, комплекс гідроксиду заліза (III) з полімальтозою + фолієва кислота, заліза сульфат + фолієва кислота), а також препарати заліза у комбінації з іншими засобами (заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат) (Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, Наказ МОЗ від 02.11.2015, № 709).

Сучасним вимогам щодо профілактики та лікування ЗДА відповідає препарат Сорбіфер Дурулес (Egis). Таблетка препарату містить 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двовалентного) та 60 мг аскорбінової кислоти. Заліза сульфат поповнює нестачу заліза в організмі, а також як частина

протопорфіринової групи ферментів цитохрому залізо (II) відіграє важливу роль у зв'язуванні та транспорті кисню й вуглекислого газу. Своєю чергою вітамін С підвищує абсорбцію заліза у ШКТ та бере участь у окисно-відновних процесах. Залізо у формі сульфату характеризується кращим всмоктуванням, що позитивно відбивається на ефективності препарату.

Унікальна технологія забезпечує поступове вивільнення іонів заліза впродовж шести годин, а також мінімізує подразнення слизової оболонки та знижує ризик розвитку побічних ефектів при прийманні препарату Сорбіфер Дурулес. Останнє є додатковою перевагою, зокрема, для вагітних жінок та інших чутливих контингентів пацієнтів, оскільки такі ліки краще переносяться.

Також Сорбіфер Дурулес характеризується зручністю приймання та сприятливим комплаєнсом. Тривалість лікування залежить від індивідуальних результатів контролю вмісту заліза у плазмі крові. Для профілактики анемії дорослим та дітям віком від 12 років препарат призначають по одній таблетці на добу. Для лікування анемії дорослим та дітям старше 12 років призначають по одній таблетці двічі на добу. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовувати, запивати склянкою води принаймні за 30 хвилин до їди.

Протягом перших шести місяців вагітності рекомендованою дозою препарату є одна таблетка на добу, в останньому триместрі вагітності, а також у період годування груддю — по одній таблетці двічі на добу. Це відповідає рекомендаціям

щодо контролю дефіциту заліза у вагітних жінок Британського комітету з гематологічних стандартів (Newman et al., 2019). У породіль рекомендовано приймати Сорбіфер Дурулес у терапевтичній дозі впродовж одного місяця, після чого доцільною є підтримувальна доза впродовж трьох місяців після пологів у жінок, які мали анемію під час вагітності. Після нормалізації рівня Нb препарат слід застосовувати до повного насичення запасів заліза (приблизно два місяці). У разі наявності симптомів ЗДА середня тривалість лікування становить 3-6 місяців. Також необхідний контроль гемоглобіну та феритину через 3-6 місяців після пологів (Goddard et al., 2011; Pavord et al., 2012).

Підготувала **Олександра Демецька**



Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*

• **Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують груддю^{1, 2, 3, 4}**

• **Краще переноситься завдяки технології повільного вивільнення^{2, 3}**



ПОКАЗАННЯ: профілактика і лікування залізодефіцитної анемії
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: 1–2 таблетки на добу⁵

*За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС B03 A (пероральні препарати) у 2010–2016 рр.

1. Хаскіна С.В., І.Г. Юрданова «Залізодефіцитні анемії та вагітність», Здоров'я жінки №4/2010. 2. Ю.В. Марушко «Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі», Здоров'я України «Педіатрія. Акушерство. Гінекологія». №1/2010. 3. Ю.В. Давидова «Профілактика і лікування залізодефіцитної анемії препаратом Сорбіфер Дурулес у вагітних жінок з порушеннями тиреоїдного гомеостазу», Здоров'я жінки, №6/2009. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015 р. 5. Інструкція для медичного застосування.

Склад. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби; препарати заліза, різні комбінації. B03A E10.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням.

Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції.

Умови відпуску. За рецептом.

Виробник: ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕПС, Р.П. № UA/0498/01/01.

Інформація для професійної діяльності лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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



БОНЕВІСТА

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА У ВИГЛЯДІ
ПОПЕРЕДНЬО-НАПОВНЕНОГО ШПРИЦУ (3 МГ / 3 МЛ)

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА, ТАБЛ. 150 МГ, №3

Ібандронова кислота – високоактивний азотовмісний бісфосфонат для лікування остеопорозу згідно з міжнародними протоколами^{1,2}

- Патогенетична дія: пригнічення резорбції кістки, що призводить до прогресивного збільшення кісткової маси і підвищення мінеральної щільності кісток;^{3,4}
- Знижує ризик остеопоротичних переломів;⁵
- Зручний прийом - лише 1 раз на місяць (пероральна форма) або 1 раз на 3 місяці (парентеральна форма).

НЕ ДАЙ ОСТЕОПОРОЗУ ТЕБЕ ЗЛАМАТИ!



ЛІТЕРАТУРА:

1. NIOSO 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis – 2017.
2. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research Vol. 69, No. 8, August 2017, pp 1095–1110.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібандронова кислота-віста таблетки 150 мг. РП МЗЗ України №14/16004/01/02 від 12.06.2015.
4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібандронова кислота-віста таблетки 150 мг. РП МЗЗ України №14/16004/01/02 від 13.10.2012.
5. Ringe K.O., Dorst A., Tobias W., et al. Intravenous bisphosphonate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporos Int. – 2008. – Vol. 18. – P.801–807.

Результати дослідження МЗЗ України №14/16004/01/02 (Ібандронова кислота-віста табл. 150 мг), №14/16927/01/03 (Боне Віста):
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БонеВіста (короткої дії). Склад: 1 попередньо наповнений шприц (3 мл розчину) містить ібандронової кислоти 3 мг у формі натрієвої ібандронової моногідрату 3,375 мг, концентрація ібандронової кислоти у розчині для ін'єкцій становить 1 мг/мл. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальний період з підвищеним ризиком переломів. Прогнозується значиме зменшення ризику вертебральних переломів, ефективність щодо запобігання переломів інших типів не встановлено. Протипоказання: Підвищена чутливість до ібандронової кислоти або до будь-якого іншого компонента препарату; Гіпокальціємія. Вартість: Препарат призначений для застосування лише жінкам у постменопаузі. Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку. Препарат не слід застосовувати під час вагітності. Подання груддю: Препарат не слід застосовувати під час годування груддю.
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібандронова кислота-віста таблетки 150 мг (короткої дії). Склад: дві таблетки містять ібандронової кислоти 150 мг у формі натрієвої ібандронової моногідрату 158,75 мг. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальний період з підвищеним ризиком переломів. Прогнозується значиме зменшення ризику вертебральних переломів, ефективність щодо запобігання переломів інших типів не встановлено. Протипоказання: Підвищена чутливість до ібандронової кислоти або до будь-якого іншого компонента препарату; Гіпокальціємія. Застосування: Препарат призначений для застосування лише жінкам у постменопаузі. Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку. Препарат не слід застосовувати під час вагітності. Подання груддю: Препарат не слід застосовувати під час годування груддю.
Повна інформація про фармакокінетику, фармакологічні властивості, можливу побічну дію, лікарський засіб БонеВіста та ібандронової кислоти-віста табл. 150 мг міститься у інструкції для медичного застосування лікарських засобів БонеВіста та ібандронової кислоти-віста табл. 150 мг (відповідно).

Перед використанням (призначенням) лікарських засобів Боне Віста і Ібандронова кислота-віста табл. 150 мг необхідно ознайомитися з повною версією інструкцій для їх медичного застосування. Є протипоказання і небезпека для: Зберігати в місці, недоступному для дітей. Інформація про лікарські засоби для збереження здоров'я для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ВІСТА

НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ

www.vista.org.ua

www.osteoporoz.com.ua

Остеопороз: від ранньої діагностики до ефективного лікування

Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням маси й порушенням архітектури кісткової тканини, що призводить до зниження її міцності та зростання ризику переломів. Для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком переломів, а також використання ефективних методів профілактики і лікування остеопорозу вкрай важлива обізнаність лікарів різних спеціальностей, зокрема первинної ланки, у даній проблемі. Цим та іншим важливим питанням було приділено увагу на міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання кістково-м'язової системи та вік», яка проходила 21-22 жовтня 2019 року в Києві. Захід відбувся за підтримки Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеопорозу і захворювань кістково-м'язової системи, а також Міжнародної асоціації остеопорозу (IOF). Одним із партнерів виступила фармацевтична компанія «Віста», що пропонує широкий вибір засобів для профілактики, діагностики і лікування остеопорозу.

У роботі конференції взяли участь провідні фахівці з України, Австрії, Бельгії, Білорусі, Боснії та Герцеговини, Казахстану, Литви, Польщі, Португалії, Румунії, Словаччини, США, Угорщини, Швейцарії. Учасників цієї важливої наукової події привітав президент Української асоціації остеопорозу, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу й Української асоціації менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), член правління IOF, д. мед. н., професор **Владислав Володимирович Поворознюк**. Можливостям попередження переломів у осіб літнього віку присвятив доповідь професор школи медицини Вісконсинського університету, заступник директора Інституту старіння, доктор **Ніл Бінклі** (Neil C. Binkley) (США). Сучасний погляд на менопаузальний остеопороз висвітлив професор медичного факультету Університету Коменського, президент Словацького товариства остеопорозу і метаболічних захворювань кісткової тканини **Юрай Пейєр** (Jura J. Payer) (Братислава, Словаччина). Стратегія ведення пацієнтів із вторинним остеопорозом стала темою доповіді професора медичного факультету Лісабонського університету **Маріо Маскаренаса** (Mario R. Mascarenhas) (Португалія). Окремі секції конференції були присвячені сучасним методам діагностики захворювань кістково-м'язової системи, підходам до лікування, причинам та особливостям вторинного остеопорозу, проблемам недостатності й дефіциту вітаміну D тощо. Також у межах конференції пройшов Українсько-австрійський саміт за участю професора Віденського університету, керівника відділу остеології/ревматології та гастроентерології лікарні Св. Вінсента у Відні (Австрія), професора **Геріха Реша** (Heinrich Resch).

Актуальність проблеми остеопорозу та пов'язаних із ним переломів

Остеопороз являє собою складну проблему сучасної медицини ще й тому, що процес втрати кісткової маси має прихований перебіг. Переломи, що зазвичай є першими проявами остеопорозу, часто лишаються непоміченими: типові для хвороби компресійні переломи тіл хребців можуть перебігати майже безсимптомно. Разом із поганою обізнаністю населення про проблему остеопорозу це значно ускладнює ранню діагностику захворювання.

Раннє виявлення остеопорозу є надзвичайно важливим, адже, за даними ВООЗ, унаслідок хвороби лише в країнах ЄС щодня трапляється близько 1700 переломів, а щороку – близько 650 тис. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та пов'язаним із ним старінням населення кількість остеопоротичних переломів у усьому світі має тенденцію до зростання. Прогнозується, що до 2025 р. поширеність інвалідності тільки внаслідок переломів кісток кульшового суглоба складе близько 2,6 млн випадків, а число летальних наслідків після перелому стегна – близько 700 тис. на рік (Johnell, Hertzman, 2006).

Кісткова тканина є органом-мішенню як для естрогенів, так і для тестостерону, й зниження рівня цих гормонів веде до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини. Це свідчить про необхідність профілактики остеопорозу серед представників як жіночої, так і чоловічої статі. Різка втрата кісткової маси спостерігається у жінок вже з періоду менопаузи. Для чоловіків найбільш критичний вік після 65 років.

Міждисциплінарний погляд і професійні рішення в діагностиці остеопорозу

Залежно від статі, віку, супутніх захворювань, скарг, а також наявності або відсутності переломів, пацієнт з остеопорозом може опинитися в полі зору різних фахівців: ортопедів-травматологів, ревматологів, геронтологів, стоматологів, рентгенологів, ендокринологів, гінекологів, сімейних лікарів, педіатрів тощо. На сьогодні лікарі первинної ланки часто недооцінюють проблему остеопорозу та, як наслідок, не виявляють таких хворих, не рекомендують профілактичні заходи, не призначають лікування, а в разі призначення – не контролюють його ефективність. Більшість «потенційних» хворих на остеопороз звертаються з різними скаргами, насамперед, до поліклінічних закладів охорони здоров'я, тому лікарі амбулаторної служби є важливою ланкою

в системі надання допомоги цим пацієнтам і повинні мати навички у використанні діагностичних методик для визначення осіб з остеопорозом та високим ризиком переломів.

Серед найбільш інформативних інструментів виявлення таких пацієнтів – алгоритм оцінки 10-річного ризику остеопоротичних переломів FRAX. У нашій країні за ініціативою Української асоціації остеопорозу цей метод використовують із 2009 р.; у 2016 році впроваджено національну модель FRAX, а вихідну інтернет-сторінку з алгоритмом перекладено українською мовою (www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66). На основі наявних у пацієнта факторів ризику програма дозволяє виявити осіб із підвищеним ризиком переломів, які потребують подальшого обстеження (денситометричного, рентгенологічного, лабораторного) та призначення відповідного лікування.

Окрім того, стандартним методом діагностики остеопорозу є денситометрія. З огляду на важливість проблеми, Фармацевтична компанія «Віста» пропонує комплексний підхід до питань діагностики, лікування і профілактики цього захворювання. Зокрема, в Україні компанією представлені різні типи пристроїв – УЗ-денситометр для масового скринінгу та сучасний рентген-денситометр DEXA Density (EUROTEC Medical Systems, Італія). Останній забезпечує сканування всього тіла з мінімальною дозою променевого навантаження для пацієнта та зі стабільним високоякісним зображенням.

Стратегії лікування остеопорозу: роль бісфосфонатів

Кісткова тканина – динамічна структура, в якій протягом усього життя відбуваються процеси ремоделювання: генетично детермінованої послідовності руйнування старої та формування нової тканини. При остеопорозі значна резорбція може не компенсуватися нормальним або підвищеним процесом кісткоутворення або, навпаки, за нормальної резорбції спостерігається зниження активності формування кістки.

Відповідно, всі препарати для лікування остеопорозу умовно розподілені на чотири групи:

- засоби, що переважно знижують резорбцію кісткової тканини: бісфосфонати, селективні модулятори естрогенних рецепторів, естрогени;
- препарати, які здебільшого підсилюють кісткоутворення: терипаратид, андрогени, соматотропний гормон;
- засоби, що чинять комплексну дію на кісткову тканину, впливають як на резорбцію, так і на утворення кістки: вітамін D та його активні метаболіти;
- моноклональні антитіла: деносумаб (інгібітор RANKL, який активує остеокласти).



На сьогодні препаратами першої лінії терапії остеопорозу залишаються бісфосфонати. Цій особливій групі анти-остеопоротичних засобів присвятив свій виступ д. мед. н., професор **Владислав Володимирович Поворознюк**. Доповідач нагадав, що бісфосфонати для лікування хвороб кісткового метаболізму почали застосовувати у 1960-ті рр. Сталося це завдяки дослідженням швейцарського вченого Герберта Флейша.

Унікальні властивості бісфосфонатів зумовлені їхньою високою афінністю до гідроксиапатиту кісток та анти-резорбтивним потенціалом. Ці препарати представляють собою дві активні групи: одна визначає здатність сполуки зв'язуватися з кісткою, друга – її антирезорбтивний потенціал. До того ж бісфосфонати другої групи можуть не містити (етидронат, клодронат) або містити азот (алендронат, ібандронат, ризедронат, золендронат). Як зауважив лектор, перші представники цього класу мали обмежений спектр застосування, невисоку антирезорбтивну активність та незручний спосіб приймання. Нове, вже третє, покоління бісфосфонатів – азотовмісні ібандронові, ризедронові й золендронові кислоти – мають у тисячі разів вищий антирезорбтивний потенціал, ніж їхні попередники, не чинять негативного впливу на мінералізацію кісток та зручні у використанні.

Основний фармакологічний ефект бісфосфонатів – пригнічення резорбції кістки. Бісфосфонати накопичуються

в кістковій тканині, звідки локально виділяються під час резорбції та потрапляють всередину остеокластів. Препарати порушують ферментативні функції остеокластів, що веде до пригнічення їхнього формування, міграції, остеолітичної активності та, зрештою, сприяє апоптозу. Азотовмісні бісфосфонати пригнічують процес прениляції гуанозин трифосфат-вмісних протеїнів, які необхідні для формування остеокласта та його функціонування.

Професор навів покази до призначення бісфосфонатів: остеопороз постменопаузальний, у чоловіків, глюкокортикоїд-індукований, ювенільний; недосконалий остеогенез; хвороба Педжета; злоякісна гіперкальціємія; метастази в кісткову тканину; мієломна хвороба; дисплазія фіброзної тканини; ураження кісткової тканини при гіперпаратиреозі, мастоцитозі, ревматоїдному артриті, іммобілізації після трансплантації та едопротезування; остеонекроз стегнової кістки; транзиторий остеопороз; гетеротопічна кальцифікація; остеоартрит. Важливо, що бісфосфонати третьої генерації застосовуються в більш зручному для пацієнта режимі – 1 раз на місяць (ібандронові кислота перорально), 1 раз на три місяці (ібандронові кислота парентерально), 1 раз на рік (золендронові кислота парентерально). За даними досліджень BALTO, приймання ібандронату раз на місяць покращує прихильність пацієнтів до лікування, при цьому за ефективністю та переносимістю щомісячна доза препарату не відрізняється від щоденної. Пероральний ібандронат знижує частоту вертебральних переломів як при використанні кожного дня, так і раз на місяць.

Фармацевтична компанія «Віста» пропонує обидві лікарські форми ібандронові кислоти:

- пероральна форма для приймання 1 раз на місяць (Ібандронові кислота–Віста, таблетована форма по 150 мг);
- розчин для в/в ін'єкцій – 1 раз на три місяці (Боне-Віста, у вигляді наповненого шприцу, 3 мг), що є оптимальним для лежачих хворих, пацієнтів, що мають складнощі з ковтанням та пацієнтів на стаціонарному лікуванні.

В.В. Поворознюк повідомив, що на базі Інституту геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України наразі проходить дослідження зазначених лікарських засобів, зокрема, вивчається вплив в/в введення ібандронові кислоти на процеси ремоделювання кістки. На сьогоднішній аналіз динаміки маркера формування кісткового матриксу PINP показав достовірне зниження його середнього рівня з 55,5 до 34,4 нг/мл вже протягом перших трьох місяців застосування препарату БонеВіста, водночас маркер резорбції кісткової тканини, С-телопептид колагену I типу, зменшився з 0,721 до 0,333 нг/мл, що свідчить про суттєве зниження резорбції внаслідок лікування.

Професор звернув увагу на наступну особливість пероральних бісфосфонатів: їх треба приймати у вертикальному положенні, натщесерце, після ≥ 6 год нічного голодування, запиваючи лише водою, потім принаймні 60 хв уникати вживання їжі та продовжувати перебувати у вертикальному положенні. Перед застосуванням ін'єкцій ібандронату пацієнтів необхідно попередити про можливість розвитку «грипоподібного стану».

Дуже рідко бісфосфонати можуть спричиняти такі тяжкі побічні ефекти, як остеонекроз щелепи або атипові переломи стегнової кістки, що характерні переважно для осіб із дефіцитом кальцію та вітаміну D. Тому перед лікуванням бісфосфонатами необхідно визначити у пацієнта рівень кальцію та вітаміну D, а також провести санацію у стоматолога.

Як зауважив доповідач, сучасні бісфосфонати мають високий терапевтичний потенціал, добре переносяться та не чинять впливів, що можуть призводити до відмови від лікування. Тривале застосування цих препаратів не веде до деструктивних змін у кістковій тканині. Механізм дії бісфосфонатів добре вивчений, а клінічні випробування їхньої ефективності та безпеки відповідають вимогам доказової медицини.

Висновки

Таким чином, за даними ВООЗ, значний інтерес до остеопорозу в усьому світі викликає як його високою поширеністю серед населення, так і його наслідками – переломами. Це призводить до обмеження рухливості, інвалідності, зниження якості життя та зростання смертності, особливо серед літніх, соціально незахищених, хворих. Труднощі своєчасної діагностики остеопорозу пов'язані, зокрема, з низькою поінформованістю як населення, так і лікарів різного фаху. Ось чому остеопороз є міждисциплінарною проблемою і потребує уваги у різних сферах охорони здоров'я, що й було, зокрема, детально висвітлено на міжнародній науковій конференції, присвяченій захворюванням кістково-м'язової системи.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



Шановні колеги!

Редакція тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» впродовж року готувала і публікувала огляди міжнародних клінічних рекомендацій.

Огляди відображають основні положення та оновлення оригінальних настанов, включають алгоритми з діагностики та лікування у вигляді схем і таблиць. Така форма викладу дозволяє коротко представити великі обсяги інформації, що базується на доказах.

Пропонуємо вашій увазі добірку оновлень клінічних рекомендацій із кардіології за 2018-2019 рр.

Ми також будемо раді отримати від вас зворотний зв'язок і дізнатися вашу думку щодо інформаційного наповнення нашого видання. Це дозволить зробити наш проєкт змістовнішим і кориснішим для читача. Будь ласка, дайте відповідь на кілька запитань – перейдіть за посиланням у вигляді QR-коду, що знаходиться внизу сторінки, або заповніть опитувальник у друкованому вигляді. Сканкопію або фото можна надсилати на email: podpiska@health-ua.

Дякуємо за співпрацю!

Анкета

1. Вік

- ☐ 25-29
- ☐ 30-40
- ☐ 41-50
- ☐ < 50

2. Стать

- ☐ чол.
- ☐ жін.

3. Населений пункт

4. Ваша спеціальність

5. Наскільки інформація, яку публікує наше видання, відповідає вашим професійним інтересам? Відзначте за шкалою від 1 до 5, де 1 – не відповідає, 5 – цілком відповідає.

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5

6. У якому форматі ви б хотіли отримувати інформацію?

- ☐ друкованому
- ☐ електронному
- ☐ друкованому та електронному

7. Чи використовуєте ви у роботі вітчизняні або зарубіжні клінічні рекомендації?

- ☐ так
- ☐ ні

8. Чи хотіли б ви за підсумками року отримувати добірку оновлень клінічних рекомендацій із кардіології та ревматології?

- ☐ так
- ☐ ні

Перелік рекомендацій

Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року	27
Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дорослих: оновлені рекомендації NICE	29
Протокол дій при гострій болю в грудях	31
Діагностика та лікування стабільної стенокардії	32
Хронічний коронарний синдром: ключові положення рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2019 року	34
Оновлені рекомендації ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією	36
Американські настанови щодо контролю вмісту холестерину в крові	40
Серцеві аритмії при ішемічній хворобі серця	41
Хронічна серцева недостатність у дорослих: діагностика та лікування	42
Рекомендації щодо ведення пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка	44
Цукровий діабет 2-го типу та серцева недостатність: наукове судження від Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності	47
Діагностика та лікування спондилоартриту	50



Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: клінічні рекомендації 2019 року

У березні цього року Американський коледж кардіологів (ACC) та Американська асоціація серця (AHA) опублікували рекомендації з первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Пропонуємо вашій увазі тезовий огляд зазначеного керівництва.

Дані клінічні настанови базуються на результатах найважливіших досліджень щодо атеросклеротичних ССЗ (АС ССЗ). Основну увагу приділено первинній профілактиці у дорослих для зниження ризику розвитку АС ССЗ, як-то гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда (ІМ), стабільна або нестабільна стенокардія, інсульт / транзиторна ішемічна атака, захворювання периферичних артерій, а також серцевої недостатності (СН) та фібриляції передсердь (ФП).

Розрахунок ризиків АС ССЗ

На сьогодні доступні методики у вигляді таблиць для розрахунку ризику АС ССЗ, які базуються на популяційних даних і клінічних дослідженнях та використовуються для визначення потреби й інтенсивності профілактичної терапії відносно абсолютного ризику (як правило, на 10 років).

У рекомендаціях ACC/AHA (2019) запропоновано метод оцінки 10-річного ризику АС ССЗ у безсимптомних дорослих віком 40-79 років, що включає, зокрема, расові й статеві ознаки (ASCVD Estimator Plus Plus). Відтак, 10-річний ризик АС ССЗ у осіб цієї вікової категорії слід класифікувати на низький (<5%), граничний (від 5 до <7,5%), проміжний (≥7,5 до <20%) та високий (≥20%). Серед інших інструментів відповідно до расових/етнічних груп — загальний показник ризику ССЗ Фремінгема, шкала ризику Рейнольдса, шкала для оцінки ризику смерті від ССЗ протягом 10 років (SCORE) та інструменти QRISK/JBS3.

У дорослих із граничним та проміжним ризиком при оцінюванні чи плануванні стратегії профілактичних заходів слід також враховувати додаткові індивідуальні клінічні фактори, що можуть підвищувати 10-річний ризик розвитку АС ССЗ.

Так, до факторів, за яких доцільно почати або посилити терапію статинами, слід віднести:

- сімейний анамнез передчасного АС ССЗ (чоловіки <55 років, жінки <65 років);
- рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ≥160 мг/дл;
- хронічні захворювання нирок: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²;
- метаболічний синдром;
- прееклампсія та передчасна менопауза (<40 років);
- запальні захворювання, включно із ревматоїдним артритом, системною червоною вовчанкою, псоріазом, ВІЛ;
- деякі біомаркери — тригліцериди натще ≥175 мг/дл, ЛП (а) ≥50 мг/дл, високочутливий С-реактивний білок ≥2 мг/л, аполіпопротеїн В (Апо-В) >130 мг/дл, кістково-брахіальний індекс <0,9.

Після розгляду перелічених критеріїв, якщо все ще є невизначеність щодо достовірності оцінки ризику для осіб граничної або проміжної категорії, слід проводити обстеження щодо наявності субклінічного коронарного атеросклерозу за допомогою коронарного сканування кальцію (КСК) — комп'ютерне томографічне сканування серця.

Високий рівень ліпідів

Первинна профілактика АС ССЗ потребує уваги до можливого підвищення рівня ліпідів упродовж всього життя. Для молодих людей (віком від 20 до 39 років) слід надавати пріоритет оцінюванню довгострокових ризиків та пропаганді здорового способу життя за деякими виключеннями. Рекомендації з первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019) з урахуванням віку та оцінки ймовірних факторів ризику представлені на рисунку.

Рекомендації щодо лікування статинами

Пацієнтам віком від 20 до 75 років із високим рівнем ЛПНЩ (≥190 мг/дл) необхідно призначити статини високої інтенсивності без аналізування ризику. Особам 40-75 років із ЦД 2-го типу рекомендовані статини середньої інтенсивності та оцінка додаткових факторів ризику для розв'язання питання щодо необхідності приймання

статинів високої інтенсивності. У популяції >75 років важливо провадити клінічну оцінку та обговорення ризиків. Пацієнтам віком 40-75 років із рівнем ЛПНЩ ≥70 мг/дл та <190 мг/дл без ЦД рекомендовано статинотерапію. Інтенсивність визначає фахівець на основі оцінки ризику з огляду на додаткові фактори ризику розвитку АС ССЗ:

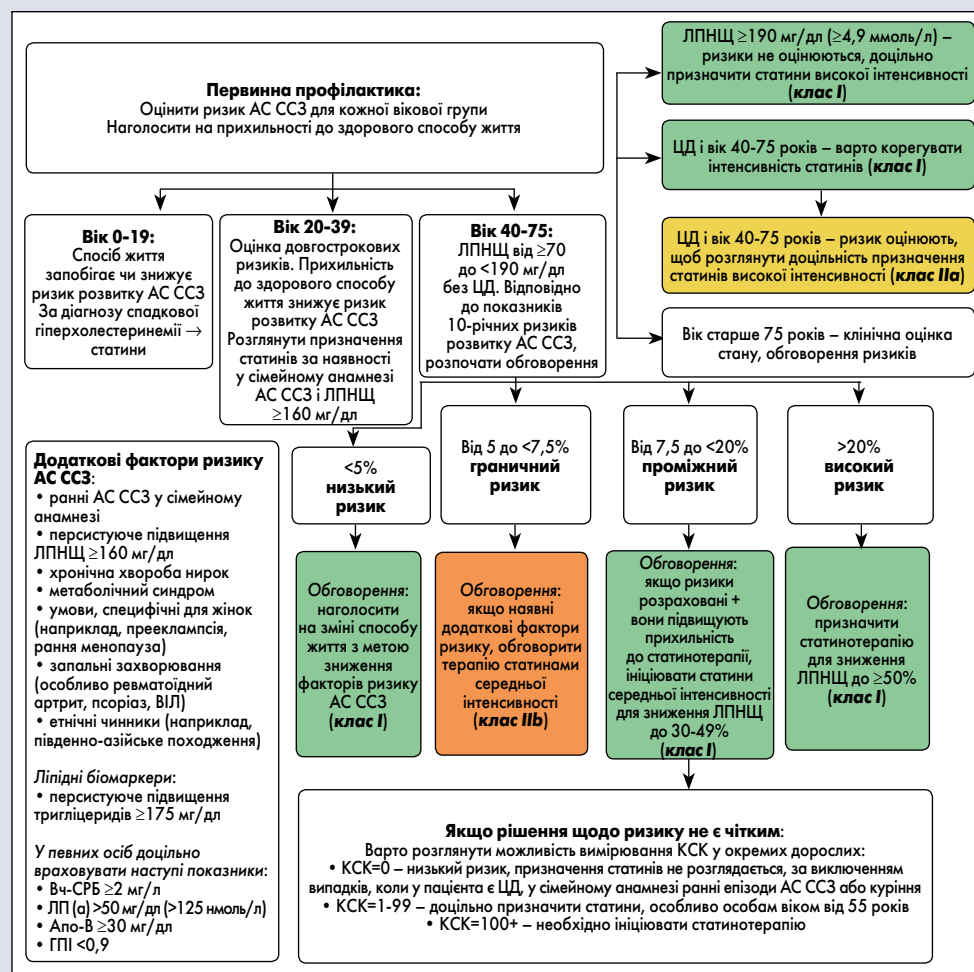


Рисунок. Рекомендації щодо первинної профілактики АС ССЗ ACC/AHA (2019)
Примітки: ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; ГПІ — гомілково-плечовий індекс; вч-СРБ — високочутливий С-реактивний білок.

Табл. 1. Рекомендації для дорослих із високим вмістом холестерину в крові		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
I	A	У хворих із проміжним ризиком терапія статинами знижує ймовірність розвитку АС ССЗ; якщо при обговоренні ризику прийняте рішення застосовувати терапію статинами, слід рекомендувати препарати середньої інтенсивності
I	A	У пацієнтів із проміжним ризиком рівень ЛПНЩ повинен бути знижений на ≥30%; для оптимального зменшення вірогідності АС ССЗ, особливо в осіб із високим ризиком, даний показник має бути знижений на ≥50%
I	A	У хворих віком 40-75 років, що страждають на ЦД, незалежно від оцінюваного 10-річного ризику АС ССЗ, показано терапію статинами середньої інтенсивності
I	B-R	Пацієнтам віком 20-75 років із рівнем ЛПНЩ 190 г/дл (≥4,9 ммоль/л) рекомендоване призначення максимально переносимого лікування статинами
IIa	B-R	У хворих на ЦД, які мають кілька факторів ризику АС ССЗ, доцільно призначити терапію статинами високої інтенсивності з метою зниження рівня ЛПНЩ на ≥50%
IIa	B-R	У пацієнтів із проміжним ризиком наявності факторів підвищення ризику вказує на доцільність початку або посилення терапії статинами
IIa	B-RN	Для осіб із проміжним ризиком або деяких пацієнтів із граничним оцінюють показник КСК із метою прийняття рішення про лікування: • якщо він дорівнює нулю, доцільно відмовитись від терапії статинами та проаналізувати рівень ризику через 5-10 років, за умови відсутності факторів підвищення ризику (наприклад, ЦД, сімейний анамнез передчасного АС ССЗ, куріння) • якщо він становить від 1 до 99, доцільно починати лікування статинами для пацієнтів віком ≥55 років • якщо він становить ≥100, доцільно розпочати терапію статинами
IIb	B-R	У пацієнтів із граничним ризиком за наявності факторів ризику АС ССЗ може бути доцільним початок терапії статинами середньої інтенсивності

Табл. 2. Рекомендації щодо призначення АСК у низьких дозах		
Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Рекомендації
IIb	A	Низькі дози АСК (75-100 мг/добу перорально) можна розглядати для первинної профілактики АС ССЗ серед окремих дорослих віком від 40 до 70 років зі значною вірогідністю розвитку АС ССЗ, але без підвищеного ризику кровотечі
III	B-R	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ серед дорослих віком від 70 років
III	C-LD	АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу перорально) не слід призначати для первинної профілактики АС ССЗ дорослим будь-якого віку, які мають підвищений ризик кровотечі

- ризик від 5 до <7,5% (граничний): модифікація способу життя; якщо є фактори, що підвищують ризик, доцільно застосовувати статини середньої інтенсивності та, в окремих випадках, виконувати аналіз кальцію у коронарних артеріях;
- ризик ≥7,5-20% (проміжний): рекомендовані статини середньої інтенсивності; за наявності факторів, що підвищують ризик, доцільно використовувати статини високої інтенсивності;
- ризик ≥20% (високий): рекомендовані статини високої інтенсивності для зниження концентрації ЛПНЩ на ≥50%.

Рекомендації для дорослих пацієнтів із високим вмістом холестерину в крові наведені у табл. 1. Зниження рівня ЛПНЩ суттєво зменшує вірогідність розвитку АС ССЗ. Тому через 6-8 тижнів статинотерапії слід оцінити її результати, а саме відповідь на дозу та толерантність. Якщо зниження вмісту ЛПНЩ адекватне (на ≥30% зі статинами середньої інтенсивності та на 50% — високої), необхідні регулярний інтервальний моніторинг факторів ризику та дотримання лікування статинами для визначення прихильності та досягнення очікуваного ефекту (близько одного року).

Артеріальна гіпертензія

У США АГ спричиняє більше смертей від АС ССЗ, ніж будь-який інший модифікувальний фактор ризику. Поширеність АГ I ст. (сistolічний АТ [САТ] ≥130 або діастолічний АТ [ДАТ] ≥80 мм рт. ст.) серед дорослих у цій країні становить 46% та різко зростає з віком. Значний ризик появи АС ССЗ асоційований із підвищенням САТ у широкому віковому спектрі — від 30 до >80 років. У дорослих із граничним АТ (120-129/<80 мм рт. ст.) рекомендовано зниження ваги, обмеження споживання солі, алкоголю, дієта, збагачена калієм, фізична активність. У пацієнтів із АГ I ст. (АТ 130-139/80-89 мм рт. ст.) та 10-річним ризиком АС ССЗ <10% доцільно застосовувати нефармакологічну терапію. Тим, хто має 10-річний ризик АС ССЗ ≥10%, слід призначати ліки, що знижують АТ, для досягнення цільових рівнів АТ <130/80 мм рт. ст., зокрема в осіб із хронічною хворобою нирок та ЦД. Також таких показників варто прагнути у хворих на АГ II ст. (АТ ≥140/90 мм рт. ст.) при використанні препаратів для зниження АТ та немедикаментозних методів лікування.

Застосування АСК

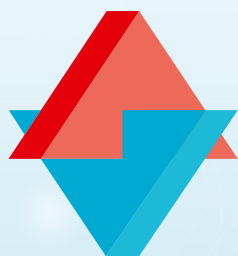
Протягом десятиліть для профілактики АС ССЗ широко застосовували низькі дози АСК (75-100 мг/добу), оскільки препарат зменшує ризик розвитку атеротромбозу, проте може спричинити кровотечу, особливо у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). АСК добре зарекомендував себе для вторинної профілактики АС ССЗ і широко застосовується з цією метою.

Настанови із призначення низьких доз АСК для первинної профілактики АС ССЗ (табл. 2):

- доцільно призначати особам віком 40-70 років із високим ризиком розвитку АС ССЗ, які не мають підвищеної схильності до кровотеч;
- не слід використовувати регулярно для первинної профілактики АС ССЗ дорослим >70 років;
- не слід застосовувати в первинній профілактиці АС ССЗ серед дорослих осіб у будь-якому віці, які мають підвищений ризик кровотечі.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Із повною версією документа можна ознайомитися на сайті www.onlinejacc.org



24
ГОДИНИ
КОНТРОЛЬ
АТ*

86%
пацієнтів
досягають
цільового
рівня
АТ¹

1
таблетка
на добу*



ТРИТАЦЕ® (раміприл) таблетки по 5 мг і 10 мг

Клінічні характеристики

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

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

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів принаймні з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії >3 г/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії (див. розділ «Використання в період вагітності та годування груддю»). Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

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

Рестраційне посвідчення: ТРИТАЦЕ® таблетки по 5 мг Р.П. №UA/9141/01/02 Наказ МОЗ України №1572 від 30.08.2018,
ТРИТАЦЕ® таблетки по 10 мг Р.П. №UA/9141/01/03 Наказ МОЗ України №1572 від 30.08.2018

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

Клінічні характеристики

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показане пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

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

Рестраційне посвідчення: ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 5 МГ/12,5 МГ, таблетки Р.П. №UA/10164/01/01 Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019,
ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 10 МГ/12,5 МГ, таблетки Р.П. №UA/10165/01/01 Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019

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

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИТАЦЕ® таблетки по 5 мг і 10 мг

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48/50а; тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.RAH.19.11.0826

Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дорослих: оновлені рекомендації NICE

Наприкінці серпня 2019 р. Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) опублікував оновлену настанову з діагностики й терапії первинної артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів віком ≥ 18 років, зокрема хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. В британських рекомендаціях, на відміну від європейських та американських, залишилися без змін як граничне значення артеріального тиску (АТ) для встановлення діагнозу АГ (140/90 мм рт. ст.), так і цільовий рівень АТ при лікуванні (<140/90 мм рт. ст.). Як і раніше, не є доцільним використання комбінацій на старті терапії. Порівняно з попередньою настановою NICE (2011) найзначущою зміною стало положення призначати антигіпертензивні препарати пацієнтам з АГ 1-го ст. (140/90-159/99 мм рт. ст.) при відносно низькому 10-річному серцево-судинному ризику (ССР) (10%). Що ж рекомендують британські експерти?

Вимірювання АТ

Насамперед слід переконатися, що медичний працівник, який проводить вимірювання АТ, має відповідну підготовку. За нерегулярного ритму серця (наприклад, при фібриляції передсердь) автоматичні прилади можуть демонструвати неточні показники, тому перед процедурою варто провести пальпацію плечової або променевої артерії: якщо пульс нерегулярний, АТ вимірюють за допомогою прямої аускультатії плечової артерії. Пристрої для визначення АТ необхідно валідувати, перевірити та регулярно калібрувати згідно з інструкцією виробника.

При вимірюванні АТ у лікарні або вдома необхідно забезпечити пацієнтові спокійні комфортні умови: він повинен зручно сидіти, рука в манжеті має бути розслаблена та спиратися на тверду опору. Манжету потрібно використовувати відповідного розміру.

Якщо у хворого спостерігаються симптоми постуральної гіпотензії (падіння або поступально запаморочення), необхідно:

- вимірювати АТ у положенні сидячи або лежачи на спині;
- перевірити АТ ще раз через одну хвилину після перебування у положенні стоячи.

Якщо у пацієнта в положенні стоячи систолічний АТ знижується на ≥ 20 мм рт. ст., доцільно переглянути медикаментозну терапію, а якщо симптоми постуральної гіпотензії зберігаються — розглянути можливість направлення до спеціаліста.

Діагностика АГ

При підозрі у пацієнта АГ слід вимірювати АТ на обох руках:

- якщо значення АТ на обох руках відрізняються на ≥ 15 мм рт. ст., варто повторити процедуру;
- якщо при повторному вимірюванні різниця між показниками АТ на обох руках зберігається ≥ 15 мм рт. ст., надалі треба робити це на руці з вищим значенням АТ.

У разі якщо офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., доцільно виміряти АТ повторно протягом консультації. Варто зробити це знову, якщо перші та другі результати суттєво відрізняються. Значення офісного АТ — це менший із показників двох останніх вимірювань.

Якщо значення офісного АТ $\geq 140/90$ та $\leq 180/120$ мм рт. ст., слід запропонувати пацієнтові провести добове амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) для підтвердження діагнозу АГ. За наявності у хворого офісного АТ $\geq 180/120$ мм рт. ст., див. розділ «Пацієнти, які потребують термінового обстеження фахівця».

Якщо з якихось причин АМАТ не може бути реалізовано, пацієнту рекомендоване домашнє моніторування АТ (ДМАТ) для підтвердження діагнозу АГ. Під час очікування на підтвердження діагнозу АГ, доцільно продовжувати обстеження щодо уражень органів-мішеней (див. рекомендації при ушкодженні органів-мішеней, наведені далі) з наступною оцінкою СС-ризик (ССР).

При проведенні добового АМАТ для підтвердження діагнозу АГ необхідно проконтролювати, що, поки пацієнт не спить, виконують принаймні по два вимірювання АТ на годину. Враховують середнє значення щонайменше 14 вимірювань.

У разі використанні ДМАТ для підтвердження діагнозу АГ необхідно переконатися, що для кожного запису АТ пацієнт робив два послідовних вимірювання з інтервалом принаймні одна хвилина у положенні сидячи, показники записували двічі на день, в ідеалі — вранці та ввечері, а також як мінімум чотири, в ідеалі — сім днів. Не варто враховувати показники вимірювань, зроблених у перший день; для підтвердження діагнозу АГ беруть середнє значення.

Діагноз АГ підтверджений, якщо у пацієнта:

- офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. *та*
- середні значення АТ при АМАТ або ДМАТ $\geq 135/85$ мм рт. ст.

Якщо діагноз АГ не встановлений, але є ознаки ураження органів-мішеней, доцільно продовжувати обстеження для пошуку інших причин його виникнення. Потрібно вимірювати офісний АТ пацієнта принаймні кожні п'ять років, а якщо показник наближається до 140/90 мм рт. ст. — частіше. У дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу без раніше діагностованих АГ або захворювань нирок слід вимірювати АТ хоча б раз на рік. Хворий має отримати рекомендації щодо впровадження здорового способу життя. Також доцільно розглянути можливість направлення до спеціалістів пацієнтів із симптомами, що можуть свідчити про вторинну природу АГ.

Оцінка серцево-судинного ризику та ураження органів-мішеней

Оцінка ССР є важливою при обговоренні з пацієнтами прогнозу та можливостей терапії підвищеного АТ, а також інших модифікованих факторів ризику. ССР аналізують згідно з рекомендаціями, наведеними у настанові NICE з лікування ССЗ. Для розрахунку ССР варто брати до уваги офісний АТ.

Усім пацієнтам з АГ рекомендовані:

- аналіз сечі на протеїн- та гематурію;
- аналіз крові на глікований гемоглобін (HbA_{1c}), електроліти, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), загальний холестерин та холестерин ліпопротеїнів високої щільності;
- обстеження очного дна на предмет гіпертензивної ретинопатії;
- електрокардіографія у 12 відведеннях.

Лікування та контроль АГ Модифікація способу життя

Потрібно надати пацієнтові з підозрою чи встановленим діагнозом АГ рекомендації, спрямовані на впровадження здорового способу життя, та періодично нагадувати про них. Доцільно дізнатися у хворого про раціон і фізичну активність, адже здорове харчування та регулярні фізичні вправи можуть знижувати АТ. Також варто надати йому друковані або аудіовізуальні матеріали для заохочення зміни способу життя. На додачу, поінформуйте хворого про місцеві ініціативи, наприклад пацієнтські організації, які здійснюють підтримку та мотивують щодо впровадження здорового способу життя.

Не завадить дізнатися у хворого про рівень споживання алкоголю та в разі надмірного споживання заохочувати його обмеження, адже це може знижувати АТ та має інші переваги для здоров'я. Практичні рекомендації див. у настанові NICE із лікування розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю. Крім того, пацієнту слід рекомендувати скоротити споживання кави та інших кофеїновмісних продуктів. Якщо ж хворий курить — треба допомогти йому відмовитися від цієї шкідливої звички. Практичні рекомендації див. у відповідній настанові NICE.

Варто радити пацієнтові обмежити споживання натрію, зокрема шляхом зменшення кількості кухонної солі в раціоні, адже це може знижувати АТ. Харчові добавки з кальцієм, магнієм або калієм як засоби для зниження АТ не рекомендовані.

Рекомендації щодо попередження ожиріння та ССЗ див. у відповідних настановах NICE.

Ініціація фармакотерапії у пацієнтів з АГ

NICE створив для пацієнтів брошури, що містять інформацію про АГ, антигіпертензивну терапію, особливості різних груп відповідних лікарських засобів. Ці відомості допоможуть хворому й медичному працівникові обговорити можливості медикаментозної терапії АГ та обрати оптимальний варіант, прийнятний у конкретному випадку.

Дорослим пацієнтам зі стійкою АГ 2-го ст., незалежно від віку, рекомендовано застосовувати антигіпертензивну фармакотерапію разом із модифікацією способу життя. В ослаблених хворих та осіб із множинною супутньою патологією потрібен індивідуальний підхід.

Ініціація антигіпертензивного медикаментозного лікування варто розглянути сумісно з корекцією способу життя із дорослими хворими віком <80 років зі стійкою АГ 1-го ст., які мають одну або більше з наступних патологій:

- ураження органів-мішеней;
- встановлене ССЗ;
- захворювання нирок;
- ЦД;
- розрахунковий 10-річний ССР $\geq 10\%$.

Потрібно обговорити з пацієнтом індивідуальний ССР та побажання щодо лікування, зокрема його відсутність, та пояснити

ризики й переваги різних варіантів перед початком антигіпертензивної фармакотерапії. Варто продовжувати рекомендувати хворому впровадження здорового способу життя та підтримувати в цьому, незалежно від того, обрав він чи ні медикаментозне лікування АГ.

На додаток, необхідно розглянути можливість проведення антигіпертензивної фармакотерапії як доповнення до модифікації способу життя у пацієнтів віком <60 років з АГ 1-го ст. та 10-річний ССР <10%. Важливо пам'ятати, що розрахунковий 10-річний ССР може знижувати ймовірність розвитку ССЗ упродовж життя.

Слід розглянути варіант антигіпертензивної фармакотерапії у сукупності зі зміною способу життя в осіб віком >80 років з офісним АТ >150/90 мм рт. ст. В ослаблених пацієнтів та хворих на множинну супутню патологію потрібний індивідуальний підхід.

Для пацієнтів віком <40 років з АГ може бути доцільним обстеження спеціалістами для пошуку вірогідної причини вторинної АГ та детальнішої оцінки довгострокового балансу користі й ризику терапії.

Контроль ефективності лікування та досягнення цільового АТ

Вимірювання офісного АТ необхідно використовувати для контролю відповіді на запровадження здорового способу життя або фармакотерапію. АТ визначають у положенні як стоячи, так і сидячи в пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу або симптомами постуральної гіпотензії, або у віці ≥ 80 років. У осіб із симптомами постуральної гіпотензії медикаменти призначають для досягнення цільового рівня АТ при вимірюванні у положенні стоячи.

Пацієнтам з АГ, які обрали самостійний контроль АТ, рекомендовано порадити використовувати ДМАТ. Також варто розглянути можливість АМАТ або ДМАТ як доповнення до офісних вимірювань АТ для хворих з «АГ білого халату» або маскованою АГ (при яких офісні та позаофісні значення є суперечливими). Важливо пам'ятати, що показники при АМАТ та ДМАТ на 5 мм рт. ст. нижчі, ніж при офісному вимірюванні.

Пацієнтів, які обрали ДМАТ, необхідно:

- навчити користуватися пристроєм для вимірювання АТ у домашніх умовах,
- проінформувати, що робити, якщо вони не досягають цільового рівня АТ.

Варто пам'ятати, що значення при ДМАТ на 5 мм рт. ст. нижчі, ніж при офісному вимірюванні. У дорослих пацієнтів віком <80 і ≥ 80 років з АГ рекомендовано досягти зниження офісного АТ <140/90 та <150/90 мм рт. ст. відповідно та підтримувати цей рівень. В ослаблених осіб та хворих на множинну супутню патологію потрібний індивідуальний підхід. При проведенні АМАТ або ДМАТ для контролю відповіді на терапію у дорослих з АГ слід використовувати середні значення АТ за період неспанья.

Важливо досягти зниження та підтримання АТ на наступних рівнях:

- <135/85 мм рт. ст. для дорослих віком <80 років;
- <145/85 мм рт. ст. для дорослих віком ≥ 80 років.

Необхідно щорічно оцінювати результати лікування пацієнтів з АГ, надавати підтримку, обговорювати з ними спосіб життя, симптоми та фармакотерапію. Якщо хворому, який отримує антигіпертензивне лікування, встановлюють діагноз ЦД 2-го типу, потрібно переглянути ефективність контролю АТ та призначені лікарські засоби. Доцільно змінити терапію лише за неефективності контролю АТ, а також якщо застосовувані раніше препарати можуть спричинити мікросудинні або метаболічні ускладнення.

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

Вибір препаратів для лікування АГ (в осіб з/без ЦД 2-го типу)

Рекомендовано призначати хворим непа-
тентовані лікарські засоби, якщо це можли-
во та мінімізує витрати. Варто пропонувати
особам з ізольованою систолічною гіпер-
тензією (систолічний АТ ≥ 160 мм рт. ст.)
таке саме лікування, як пацієнтам із підви-
шеними систолічним та діастолічним АТ.

У жінок репродуктивного віку зі встанов-
леною АГ доцільно розглянути застосування
антигіпертензивних препаратів згідно з да-
ною настановою. Ведення жінок, які плану-
ють вагітність, вагітних або матерів, що го-
дують грудьми, з АГ здійснюють відповідно
до настанови NICE з АГ у вагітних.

При виборі антигіпертензивного засобу
для чорношкірих пацієнтів африканського
або афрокарибського походження треба на-
давати перевагу блокаторам рецепторів ангіо-
тензину II (БРА) перед інгібіторами ангіотен-
зинперетворювального ферменту (іАПФ).

I крок лікування пацієнтів з АГ

іАПФ або БРА розглядають як стартову ан-
тигіпертензивну терапію у дорослих пацієнтів:

- із ЦД 2-го типу незалежно від віку та родинного походження

або

- віком < 55 років, за виключенням чор-
ношкірих пацієнтів африканського або
афрокарибського походження.

Якщо пацієнт погано переносить іАПФ,
наприклад, через кашель, слід запропо-
нувати використання БРА. Не варто ком-
бінувати іАПФ і БРА при лікуванні па-
цієнтів з АГ.

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)
як стартова антигіпертензивна терапія ре-
комендовані дорослим хворим:

- віком ≥ 55 років без ЦД 2-го типу
- або
- чорношкірим пацієнтам африкансько-
го або афрокарибського походження, які
не хворіють на ЦД 2-го типу.

Якщо хворий погано переносить БКК, на-
приклад, через набряки, необхідно запропо-
нувати тiazидоподібні діуретики. За наявності
ознак серцевої недостатності (СН) доцільним
є приймання тiazидоподібних діуретиків та до-
тримання настанов NICE з лікування СН.

При старті терапії або заміні діуретика
у пацієнта з АГ рекомендовано надавати
перевагу тiazидоподібним діуретикам, як-
то індапамід, перед традиційними тiazид-
ними, такими як бендрофлуметазид або
гідрохлоротазид.

Пацієнтам з АГ, які вже отримують бен-
дрофлуметазид або гідрохлоротазид та ма-
ють стабільний, добре контрольований
АТ, доцільно радити продовжувати таке
лікування.

II крок лікування пацієнтів з АГ

Перш ніж розглянути доцільність на-
ступного кроку терапії АГ, слід обговорити

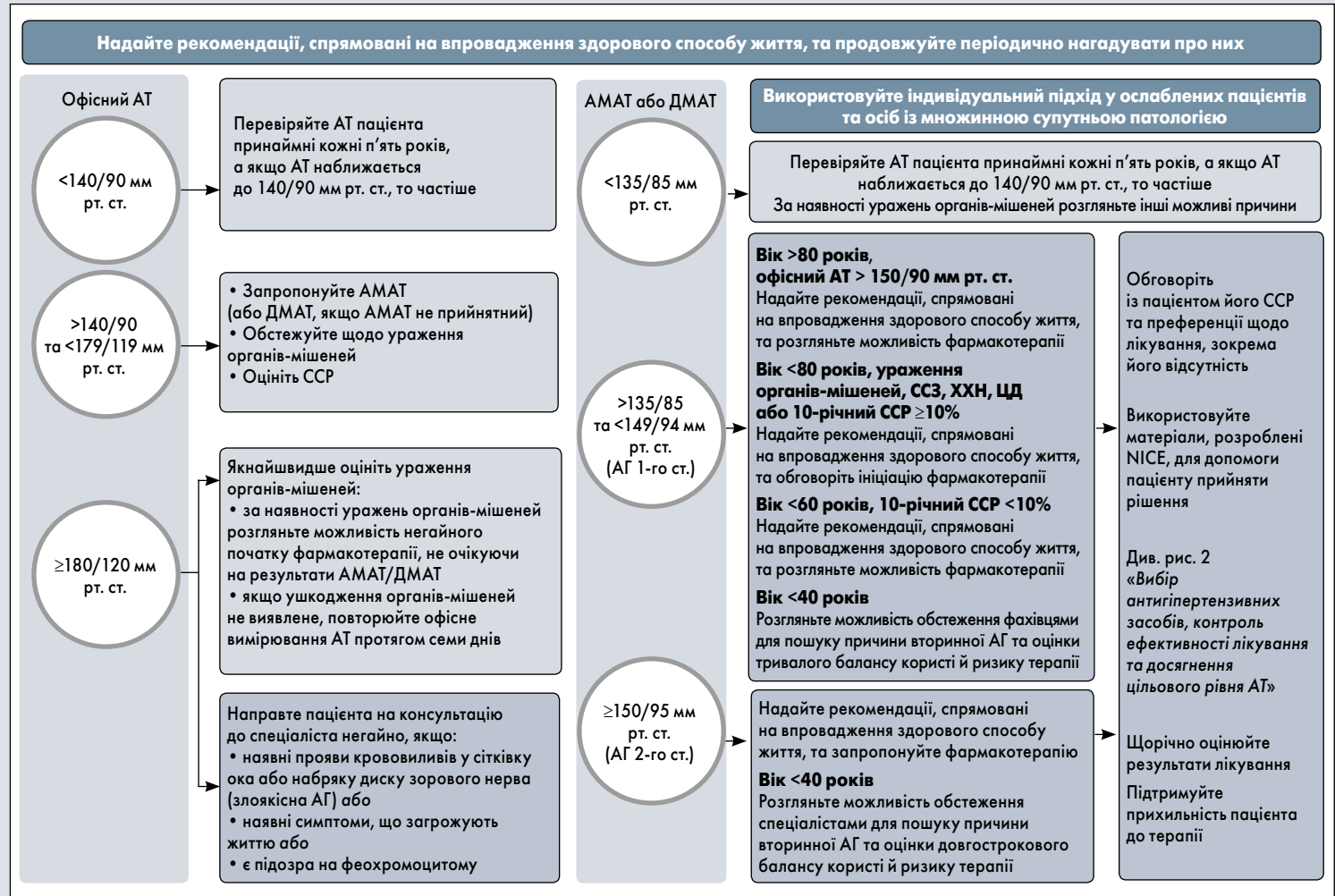


Рис. 1. Графічне резюме рекомендацій із діагностики та лікування АГ у дорослих (NICE, 2019)

з пацієнтом, чи приймав він лікарські за-
соби згідно з призначенням, та підтримати
його прихильність до лікування.

У разі якщо АГ не піддається контролю
стартовою терапією іАПФ або БРА, рекомен-
довано додати до наявного лікування препа-
рат одного з таких класів, як БКК чи тiazидо-
подібні діуретики. Якщо ж АГ не вдається
контролювати стартовою терапією БКК, до-
цільно запропонувати додати до лікування
препарат одного з наступних класів: іАПФ
або БРА, або тiazидоподібні діуретики.

Якщо у чорношкірих пацієнтів африкан-
ського або афрокарибського походження,
які не хворіють на ЦД 2-го типу, АГ не під-
дається контролю стартовою терапією, ре-
комендовано розглянути додавання до ліку-
вання другого препарату, надаючи перевагу
БРА перед іАПФ.

III крок лікування пацієнтів з АГ

Перш ніж розглянути доцільність наступ-
ного кроку лікування АГ, необхідно:

- переглянути медикаментозні призна-
чення та переконатися, що пацієнт отримує
лікарські засоби в оптимальних щодо пере-
носимості дозах
- та
- обговорити із хворим його прихильність
до лікування.

У разі якщо АГ не піддається контролю
на II кроці терапії, слід запропонувати ком-
бінацію: іАПФ або БРА та БКК і тiazидопо-
дібного діуретика.

IV крок лікування пацієнтів з АГ

Якщо АГ не піддається контролю за при-
ймання оптимальних щодо переносимості доз
іАПФ або БРА + БКК і тiazидоподібний діу-
ретик, вважають, що у хворого резистентна АГ.

Перш ніж розглянути можливість наступ-
ної терапії у пацієнтів із резистентною АГ,
рекомендовано:

- підтвердити високий рівень офісного АТ
за допомогою АМАТ або ДМАТ;
- оцінити постуральну гіпотензію;
- обговорити із хворим його прихильність
до лікування.

Для пацієнтів із підтвердженою резис-
тентною АГ варто розглянути можливість
додавання четвертого антигіпертензивно-
го засобу або направити на консультацію
до спеціаліста. В осіб із резистентною АГ
та рівнем калію у крові $\leq 4,5$ ммоль/л слід
рекомендувати наступну діуретичну терапію
низькими дозами спіронолактону. З обе-
режністю призначають препарат пацієнтам
зі зниженою ШКФ через підвищений ри-
зик гіперкаліємії. При продовженні засто-
сування діуретиків на IV кроці лікування

резистентної АГ необхідно контролювати
в пацієнта рівень натрію/калію у крові та
ниркову функцію протягом місяця від
початку терапії та пізніше повторювати
аналізи у разі потреби.

Дорослим особам з резистентною АГ при
рівні калію у крові $\geq 4,5$ ммоль/л слід роз-
глянути можливість призначення на IV кро-
ці лікування α - або β -блокаторів. Якщо АТ
не піддається контролю у пацієнтів із ре-
зистентною АГ при прийманні комбінації
оптимальних щодо переносимості доз чоти-
рьох препаратів, варто проконсультуватися
з фахівцем.

Пацієнти, які потребують термінового обстеження спеціаліста

У пацієнтів із тяжкою АГ (офісний рівень
АТ $\geq 180/120$ мм рт. ст.), але без симптомів,
які потребують негайного направлення до
фахівця, необхідно невідкладно продов-
жувати обстеження для виявлення ураження
органів-мішеней. Якщо його встановлено,
слід розпочати антигіпертензивну фарма-
котерапію, не очікуючи результатів АМАТ
або ДМАТ. Якщо ж ушкодження органів-
мішеней не виявлено, рекомендовано пов-
торювати офісне вимірювання АТ протягом
наступних семи днів.

Доцільно направити пацієнта на Консульта-
цію до спеціаліста негайно, якщо його офіс-
ний рівень АТ $\geq 180/120$ мм рт. ст., а також:

- наявні прояви крововиливів у сітківку
ока або набряку диску зорового нерва (зло-
якісна АГ)
- або
- наявні симптоми, що загрожують жит-
тю, як-то сплутаність свідомості, що виникла
вперше, біль у грудях, прояви СН або гост-
рого ураження нирок.

Потрібно направити пацієнта на кон-
сультацію до фахівця того самого дня, якщо
є підозра на феохромоцитому (наприклад,
лабільна або постуральна гіпотензія, голов-
ний біль, відчуття серцебиття, блідість, біль
у животі, посилене потовиділення).

Графічне резюме рекомендацій NICE (2019)
із діагностики та лікування АГ у дорослих
представлене на рисунку 1. Стратегії вибору
антигіпертензивних засобів, контролю ефек-
тивності терапії та цільового рівня АТ наве-
дені на рисунку 2.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Із повним текстом документа можна
ознайомитися на сайті
www.nice.org.uk

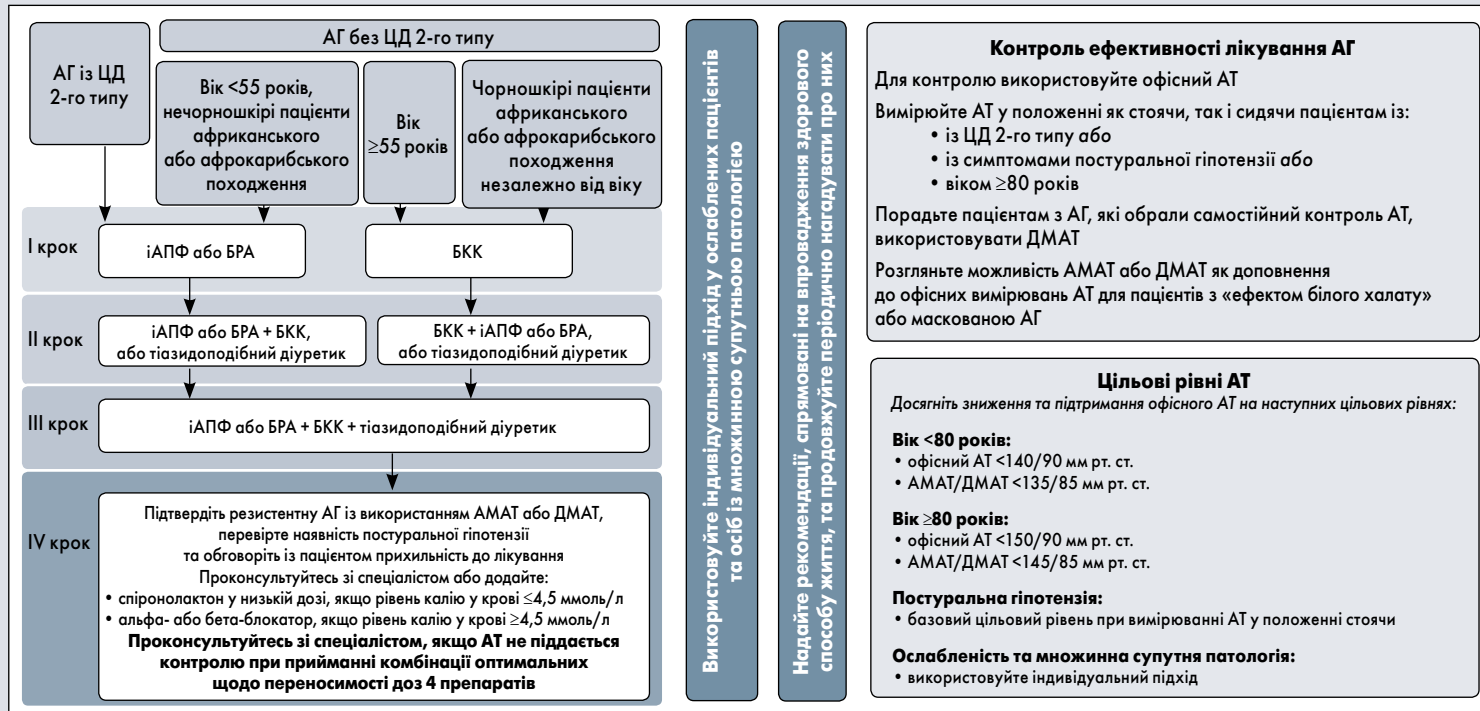


Рис. 2. Вибір антигіпертензивних засобів, контроль ефективності лікування та досягнення цільового рівня АТ (NICE, 2019)

Протокол дій
при гострій болі в груді

Цель данного протокола – обеспечить своевременную, последовательную, основанную на актуальных данных помощь пациентам, которые обратились с жалобами на острую боль в груди (нетравматическую). Если предполагается сердечно-сосудистая природа боли, необходимо предпринять соответствующие действия, провести наблюдение и уход. В некоторых случаях может потребоваться госпитализация больного в отделение интенсивной терапии для предоставления неотложной помощи. Рекомендации по оказанию своевременной помощи при острой боли в груди адаптированы согласно клиническому протоколу Национальной службы здравоохранения Великобритании (2018).

При острой боли в груди в первую очередь важно обеспечить обезболивание и оценку тяжести ситуации у больного. Следует проверить такие показатели, как пульс, артериальное давление (АД), частота дыхания, насыщение (сатурацию) кислородом (SpO₂), провести срочный медицинский осмотр. Оценив ситуацию, необходимо сделать вывод относительно того, требуется ли пациенту неотложная помощь. На рисунке 1 представлен алгоритм действий при острой боли в груди.

При оценке состояния пациента важно оценить риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), а также других опасных для жизни факторов.

До прибытия скорой помощи и транспортировки больного в отделение необходимо продолжать мониторинг показателей жизнедеятельности, а также следить за эффективностью обезболивания.

Подробный протокол действий при боли в груди представлен на рисунке 2.

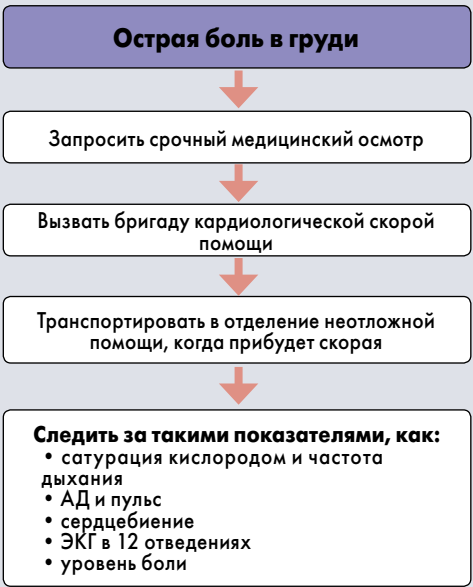


Рис. 1. Алгоритм действий при острой боли в груди (нетравматической)

Назначить пациенту		
Аспирин в дозе 300 мг однократно (если нет противопоказаний или аллергии) Следует проинструктировать пациента, что таблетку необходимо разжевать перед глотанием или предварительно растворить в воде	Кислород следует применять, только если SpO ₂ <94% Подавать высокий поток кислорода при помощи маски без ребризера Стремиться достичь уровня SpO ₂ 94-100% Если у пациента наблюдается хроническая обструктивная болезнь легких – 88-92%	Глицерил тринитрат необходимо назначать только при наличии письменного рецепта Распылить одну дозу спрея (400 мкг) под язык для ослабления боли в груди
Зафиксировать время приема (назначения)		

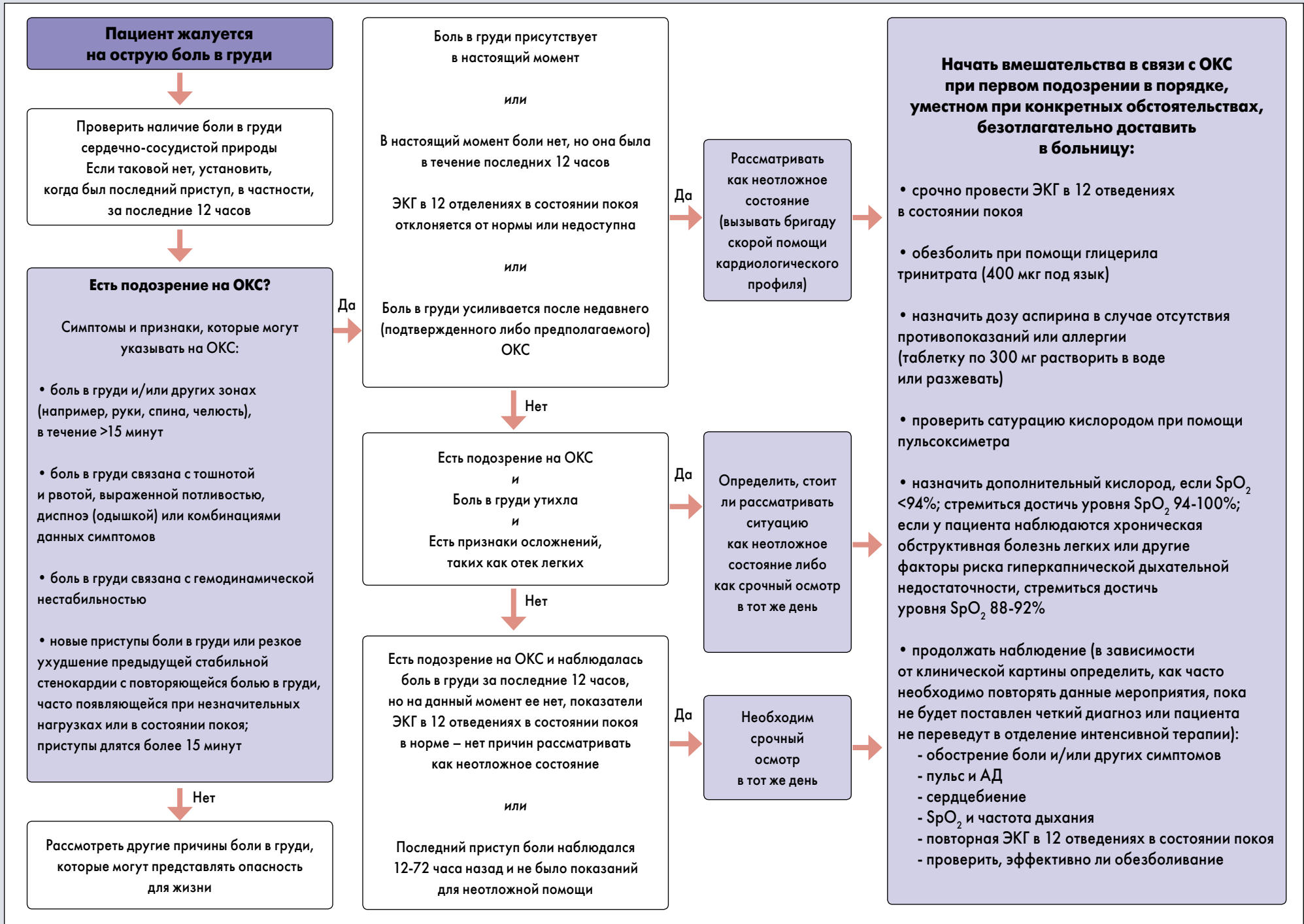


Рис. 2. Общий протокол действий при острой боли в груди (нетравматической)

Подготовила **Марьяна Павленко**
Оригинальный текст документа читайте на сайте www.nhs.uk

Діагностика та лікування стабільної стенокардії

Цей матеріал є стислим оглядом рекомендацій, запроваджених Шотландською міжуніверситетською мережею з розробки клінічних керівництв (SIGN), які були опубліковані 2018 р. Документ ґрунтується на сучасних даних про найкращі методи діагностики та лікування стабільної стенокардії у пацієнтів зі зниженою перфузією міокарда, що зумовлена звуженням артерій внаслідок атеросклеротичної ішемічної хвороби серця (ІХС).

Термін «стабільна стенокардія» використовується для опису клінічного синдрому, що характеризується відчуттям болю або стискання у грудях, зумовленого фізичним навантаженням чи психоемоційним стресом, які збільшують потребу міокарда у кисні. Епізод класичної стенокардії усувається спокоєм або прийманням нітрогліцерину. Цей стан може бути зумовлений різними серцево-судинними захворюваннями, патологічними процесами.

Даний протокол був розроблений стосовно атеросклеротичної ІХС, при якій внаслідок звуження коронарних артерій знижується перфузія міокарда.

Діагностика

Незважаючи на те що для аналізу стану пацієнтів із болем у грудях і стабільною стенокардією наявний ряд систем оцінки, клінічний анамнез є ключовим компонентом. Нерідко діагноз може бути поставлений, спираючись лише на дані історії хвороби та скарги пацієнта.

Існує кілька типових характеристик, які мають підвищити ймовірність встановлення діагнозу стенокардії. До них відносяться:

- тип дискомфорту — зазвичай описується як «давлячий», «тиснучий» або «тяжкий»; дихання не впливає на характер та інтенсивність болю;
- локалізація болю / відчуття дискомфорту — часто ліва сторона грудної клітки, що може іррадіювати в ліву руку, шию, щелепу і спину;
- залежність від навантаження — стенокардія часто викликається напруженням або емоційним стресом і полегшується спокоєм;
- біль проходить протягом хвилин після відпочинку та/або приймання нітратів.

Атипова стенокардія (ймовірна стенокардія) — ангінозний біль, який відповідає будь-яким двом із наведених вище критеріїв.

Нестенокардитичний (неангінозний) біль не відповідає жодному із критеріїв або лише одному з них.

Імовірність діагностики стенокардії збільшується з кількістю серцево-судинних факторів ризику в окремих пацієнтів. До них відносяться:

- куріння;
- гіпертонія;
- цукровий діабет;
- ІХС в анамнезі;
- сімейний анамнез ІХС;
- гіперліпідемія;

- хронічне захворювання нирок.
- атеросклеротичне ураження в іншому судинному руслі.

На додаток до оцінки загальноприйнятих факторів ризику, в пацієнтів із підозрою на стабільну стенокардію слід оцінити: індекс маси тіла, наявність серцевих шумів, функцію нирок, щитовидної залози, фізичну активність, рівень глюкози у крові.

Інструментальні методи діагностики стабільної стенокардії:

- електрокардіографія (ЕКГ);
- комп'ютерна томографія / коронарна ангіографія (КТ/КА);
- інвазивна КА;
- тест на толерантність до фізичного навантаження;
- стрес-ехокардіографія (стрес-ЕхоКГ);
- серцево-судинна магнітно-резонансна томографія (МРТ).

ЕКГ слід проводити в усіх хворих із підозрою на стенокардію. У більшості пацієнтів без перенесеного інфаркту міокарда спостерігається нормальна картина ЕКГ, що не виключає ішемії серцевого м'яза; ЕКГ, записана під час болю у стані спокою, переважно вказує на ІХС.

КТ/КА є неінвазивним структурним тестом, який може виявити наявність ІХС. Доведено, що цей метод є показовим в осіб з ожирінням, аритмією та коронарною кальцифікацією.

Інвазивна КА — контрольне дослідження для встановлення природи, анатомії та тяжкості ІХС. Це обстеження також може надавати цінну інформацію щодо функції клапанів і лівого шлуночка.

Стрес-ЕхоКГ, або ЕхоКГ із фізичним чи фармакологічним навантаженням є неінвазивним методом дослідження індукованої ішемії міокарда шляхом виявлення аномалій руху стінки, викликаних стресом.

МРТ серця — новий неінвазивний функціональний тест із високою чутливістю для виявлення значної ішемії міокарда. Цей метод обстеження має певну перевагу порівняно з перфузійною сцинтиграфією міокарда чи КТ. Окрім надання інформації про ішемічне навантаження, він забезпечує точну оцінку об'ємів і функції шлуночків, а також виявлення попередніх областей інфаркту/рубця міокарда.

Перфузійна сцинтиграфія міокарда, або ядерне сканування — один із найсучасніших методів променевої діагностики, який використовують

для оцінки функціонування різних систем та органів. Дослідження проводять із використанням радіоактивного талію з фізичними навантаженнями і пробами. Цей специфічний метод діагностики ІХС інформативніший, ніж ЕКГ із фізичними навантаженнями. За допомогою перфузійної сцинтиграфії міокарда можна досить точно визначити місцезнаходження вогнища ішемії.

Медикаментозне лікування

Бета-блокатори

Британський національний формуляр (BNF) регламентує, що звичайні режими приймання β-блокаторів (ББ) передбачають: 100 мг атенололу щодня в одноразових або розділених дозах, 50–100 мг метопрололу 2–3 рази на день або 5–20 мг/добу бісопрололу. Дози слід встановлювати індивідуально, щоб забезпечити максимальну блокаду β-адренорецепторів залежно від чутливості пацієнта до конкретних препаратів. Частота серцебиття у спокої менш ніж 60 уд./хв є ознакою β-блокади.

ББ протипоказані пацієнтам із різною брадикардією, атріовентрикулярною блокадою другого або третього ступеня, синдромом блокади синусового вузла, декомпensoваною серцевою недостатністю і тяжкою астмою.

Окрім того, метааналізи показали, що ББ залишаються препаратами першого ряду для тривалої профілактики болю у грудях, що виникає внаслідок ІХС.

Класифікація ступеня тяжкості стенокардії за даними Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS)

Клас I. Звична діяльність не спричиняє стенокардію. Вона виникає лише при посиленому, різкому або тривалому навантаженні.

Клас II. Незначне обмеження звичної діяльності. Стенокардія виникає при ходьбі вгору або швидкому підйманні сходами, навантаженні після їжі, у холодну погоду, при емоційному напруженні або тільки протягом кількох перших годин після пробудження.

Клас III. Помітне обмеження звичної активності. Стенокардія виникає при пішій ході в межах 1–2 кварталів по рівній дорозі або подоланні одного прольоту сходами у звичайному ритмі за нормальних умов.

Клас IV. Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту або так звана стенокардія спокою.

Блокатори кальцієвих каналів

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) гальмують транспорт кальцію та індуюють релаксацію гладких м'язів. Препарати, що обмежують частоту серцевих скорочень (верапаміл і дилтіазем), протипоказані пацієнтам із серцевою недостатністю, тяжкою брадикардією або атріовентрикулярним блоком другого чи третього ступеня.

Існують суперечливі докази щодо безпеки ніфедипіну у хворих на стенокардію. Відповідно до проведених метааналізів, монотерапія ніфедипіном або короткодіючий ніфедипін у комбінації з іншими антиангінальними засобами можуть підвищити частоту серцево-судинних подій, головним чином, епізодів стенокардії.

Слід звернути увагу на особливості лікування стенокардії Принцметала. Дану патологію ще називають вазоспастичною стенокардією, при якій біль відчувається у спокої, а не під час активності. Це зумовлено звуженням або оклюзією проксимальних коронарних артерій через спазм і не може бути діагностовано шляхом КА. У такому разі ББ не використовують, оскільки вони можуть посилити коронарний спазм. Пацієнтів із цим станом нерідко ефективно лікують дигідропіридиновим похідним БКК, таким як амлодипін.

Нітрати

Ці препарати діють безпосередньо на гладку мускулатуру судин, сприяючи венозній і артеріальній дилатації, зменшуючи попереднє, додаткове навантаження і потребу в кисні. Нітрати є ефективними препаратами для профілактики та лікування стенокардії. Метааналіз не показав значимої різниці в антиангінальній ефективності між нітратами та ББ тривалої дії або БКК.

Сублінгвальне приймання нітратів є ефективним для негайного полегшення нападу стенокардії. Також він може бути використаний для запобігання ішемічних епізодів перед запланованим навантаженням.

Активатори калієвих каналів

Активатори калієвих каналів індуюють розслаблення гладких м'язів судин і мають коронаро-вазодилаторні властивості. На жаль, існує мало досліджень щодо ефективності застосування нікорандилу в лікуванні та профілактиці болю у грудях. Так, в одному продемонстровано, що нікорандил був порівнянний із дилтіаземом у зниженні інтенсивності проявів стенокардії. Ще в одному випробуванні доведено, що нікорандил показав таку саму ефективність, як амлодипін

в осіб із симптоматичною стабільною стенокардією.

В іншому дослідженні за участю більш ніж 5 тис. пацієнтів отримано дані, що нікорандил значно зменшує комбіновану кінцеву точку смерті від коронарної хвороби серця, нефатального інфаркту міокарда або незапланованої госпіталізації з приводу серцевого болю.

З-поміж побічних явищ, пов'язаних із прийманням нікорандилу, існує ймовірність розвитку виразки у будь-якій анатомічній точці по всьому шлунково-кишковому тракту. За необхідності слід припинити застосування цього медикаменту та ініціювати альтернативний антиангінальний засіб.

Після огляду даних про безпеку нікорандилу Британське регуляторне агентство з лікарських засобів і продуктів охорони здоров'я (MHRA) у 2016 р. ухвалило рекомендацію, що застосування препарату для лікування стабільної стенокардії має обмежуватися терапією другої лінії, коли є непереносимість або протипоказання до приймання ББ або БКК.

Івабрадин

Івабрадин – синтетичний препарат, що за хімічним складом є гетероциклічною сполукою. Це перший представник групи антиангінальних та антиішемічних препаратів – інгібіторів f-каналів синусового вузла. Механізм дії івабрадину полягає у специфічному зв'язуванні препарату із f-каналами в синусовому вузлі, що приводить до зменшення f-поту. Це зумовлює подовження періоду потенціалу дії та, як наслідок, зниження частоти серцевих скорочень.

Застосування івабрадину обмежується симптоматичним лікуванням хронічної стабільної стенокардії у дорослих з ІХС і нормальним синусовим ритмом, для яких бажаний контроль частоти серцевих скорочень, та тих хворих, що мають протипоказання або непереносимість ББ.

Ранолазин

Встановлено, що ранолазин інгібує пізні потоки іонів натрію через канали міокарда. Це приводить до скорочення внутрішньоклітинного накопичення натрію клітинами міокарда, що, своєю чергою, зумовлює зниження зворотного натрій-кальцієвого обміну в міокарді. Внаслідок цього відбувається зменшення внутрішньоклітинного накопичення кальцію, що спричиняє розслаблення міокарда та подовження діастолі, покращує механічну й електричну міокардіальну функцію.

Докази ефективності ранолазину суперечливі. У систематичному огляді, де порівнювали ранолазин як монотерапію або додаткове лікування із плацебо чи іншими антиангінальними засобами, у трьох дослідженнях повідомляли про зменшення кількості епізодів стенокардії в пацієнтів, що отримували ранолазин як супутній препарат.

Антиагрегантна терапія

У 287 дослідженнях із загальною кількістю 135 тис. пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, зокрема стабільною стенокардією, були отримані переконливі докази. Вони показали, що антитромбоцитарна терапія, переважно з аспірином у дозі 75–150 мг/добу, привела до значного зниження серйозних судинних ускладнень, таких як фатальний інфаркт міокарда та інсульт.

Метаболічне лікування статинами

Метааналіз даних із 14 рандомізованих випробувань статинів, що включали 90 056 пацієнтів, включно із хворими на стабільну стенокардію, показав загальну користь терапії цими препаратами. Спостерігалось суттєве зниження смертності, зокрема внаслідок інфаркту міокарда, частоти випадків смертельного або нефатального інсульту, необхідності коронарної ревазуляризації тощо.

Усі пацієнти зі стабільною стенокардією внаслідок атеросклеротичного захворювання повинні отримувати тривалу стандартну терапію аспірином і статинами.

Інгібітори АПФ

Питання про те, чи пацієнти зі стабільною стенокардією, але без систолічної дисфункції лівого шлуночка отримують користь від інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), є суперечливим. Проведення численних досліджень, зокрема HOPE, свідчать на користь призначення інгібіторів АПФ для запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів високого ризику з ІХС. Отже, до цієї групи хворих можна включити й осіб зі стабільною стенокардією.

Інтервенційна кардіологія і кардіохірургія

Говорячи про анатомічні особливості коронарних артерій, варто зазначити, що трьома основними є ліва передня низхідна, циркулярна і права. Права й ліва коронарні артерії виникають з їхньої відповідної коронарної остії трохи вище аортального клапана. Права коронарна артерія постачає кров до правої сторони серця і, як правило, закінчується як задня низхідна, що забезпечує надходження крові до діафрагмальної (нижньої) поверхні лівого шлуночка.

Після КА та оцінки функції лівого шлуночка лікар може розглядати можливість/потребу проведення пацієнту коронарної ревазуляризації за допомогою черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або аортокоронарного шунтування (АКШ).

Балонна ангіопластика

Під ЧКВ розуміємо черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (ЧТКА), коли артерія розширюється шляхом роздування тонкого балона. Тобто це хірургічне втручання на судині, що проводять через невеликий прокол у шкірі за допомогою введення до судини гнучкого інструмента (транслюмінально), а для відновлення просвіту судини використовується катетер із балоном з наступним його роздуванням.

При установці всередину судини стента назва методики звучатиме як чресшкірна транслюмінальна балонна ангіопластика зі стентуванням.

Варто зауважити, що технологія стентування швидко розвивалася з часом, і більшість імплантованих коронарних стентів тепер покриваються лікарськими засобами для запобігання або уповільнення ендотеліалізації та зменшення ризику рестенозу. Для зниження частоти рестенозу були розроблені балони для елюції лікарського засобу задля уникнення повторної імплантації стентів, наприклад, у судинах малого калібру або за умови інтенсивного рестенозу.

Аортокоронарне шунтування

АКШ – кардіохірургічна операція на коронарних артеріях серця, яку виконують із метою ревазуляризації (відновлення кровопостачання) ділянок міокарда. Кровотік у них зменшений або відсутній внаслідок звуження чи обтурації просвіту коронарних артерій.

Трансміокардіальна лазерна ревазуляризація

Трансміокардіальна лазерна ревазуляризація показана особам із дифузним ураженням коронарних артерій, яким неможливо виконати пряму ревазуляризацію міокарда. У процесі такої операції в товщі серцевого м'яза лівого шлуночка за допомогою лазерного випромінювання формуються канали, що відкриваються у порожнину серця. Такий вплив на міокард стимулює створення нової судинної мережі, за рахунок якої компенсується перфузія міокарда і усуваються явища ішемії, незважаючи на те що присутні звуження коронарних артерій.

Алгоритм діагностики й лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією, розроблений на основі європейських рекомендацій (SIGN, 2018), представлений на рисунку.

Підготувала **Наталія Поваляшко**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.sign.ac.uk

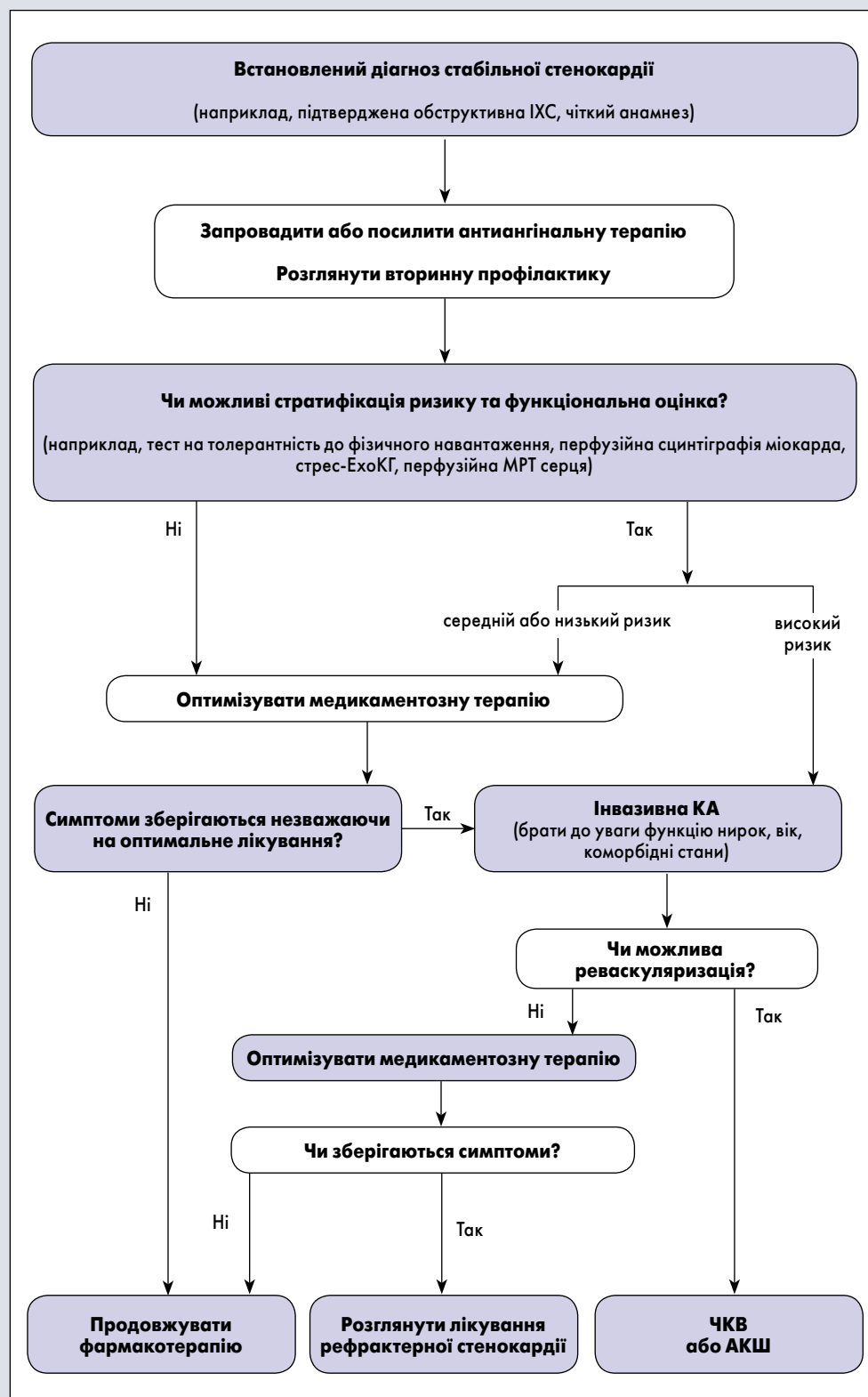


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією: огляд рекомендацій Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних керівництв (SIGN, 2018)

Хронічний коронарний синдром: ключові положення рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2019 року

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний процес, який супроводжується формуванням обструктивного чи необструктивного атеросклерозу вінцевих артерій. Вплив на перебіг патології здійснюється шляхом корекції способу життя, застосування фармакологічних методів терапії та інвазивних втручань, спрямованих на стабілізацію захворювання або його регресію. Для ІХС може бути характерний тривалий стабільний період, що має назву хронічного коронарного синдрому (ХКС), а у разі гострого атеротромботичного ускладнення внаслідок розриву бляшки розвивається гострий коронарний синдром (ГКС). З метою висвітлення питань щодо ведення пацієнтів із ХКС Європейське товариство кардіологів (ESC) розробило цього року оновлені рекомендації (Knutti et al., Eur Heart J, 2019). До вашої уваги представлено ключові положення даних настанов.

Методи дослідження при первинній діагностиці пацієнтів із підозрою на ІХС

Базові біохімічні дослідження. Якщо є підозра на розвиток нестабільної стенокардії або ГКС, рекомендовано провести повторне дослідження рівня тропоніну із застосуванням високо- або ультраточного методу для виключення ураження міокарда, спричиненого ГКС (I, A).

Лабораторні обстеження. Вони передбачають повний загальний аналіз крові (I, B), визначення рівня креатиніну, дослідження функції нирок (I, A), ліпідogramу, включно з оцінкою холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (I, A).

Рекомендовано проводити скринінг на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в осіб із підозрою або наявним ХКС зі встановленням рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та глюкози натще. Проведення глюкозотолерантного тесту доцільне, якщо результати попередніх є непереконливими (I, B). Рекомендовано перевірити функцію щитоподібної залози у разі підозри щодо порушення її функції (I, C).

Електрокардіографія (ЕКГ). Усім пацієнтам із болем у грудній клітці, що не є проявом некардіальної патології, доцільно виконати 12-канальну ЕКГ (I, C). Також ця процедура рекомендована всім хворим під час або одразу ж після епізоду за грудного болю для виявлення клінічної нестабільності ІХС (I, C). Зміни сегмента ST, що були встановлені при суправентрикулярній тахіаритмії, не мають бути трактовані на користь ІХС (III, C).

Амбулаторний моніторинг ЕКГ. Проведення рекомендоване пацієнтам із болем у грудній клітці та підозрою на аритмію (I, C). Не слід виконувати дану процедуру рутинно у хворих із підозрою на ХКС (III, C).

Ехокардіографія (Ехо-КГ) у спокої та серцево-судинна магнітно-резонансна томографія. Ехо-КГ у спокої рекомендована всім пацієнтам із метою (I, B):

- виключення альтернативної причини ангінозного болю;
- ідентифікації регіональної аномалії руху стінки, що асоційована з ІХС;
- вимірювання фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) для визначення серцево-судинного (СС) ризику;
- оцінки діастолічної функції.

Рентгенографія легень. Дане втручання необхідно проводити у пацієнтів з атиповими симптомами, ознаками та симптомами серцевої недостатності або підозрою на захворювання легень (I, C).

Візуалізаційні методи. Неінвазивна функціональна діагностика ішемії міокарда або КТ-ангіографія коронарних судин рекомендована як первинний метод обстеження у симптомних хворих, в яких обструктивну ІХС не вдається виключити за допомогою лише клінічного дослідження (I, B). Необхідно обирати первинну неінвазивну діагностику на основі клінічної ймовірності ІХС та інших характеристик пацієнтів з огляду на можливість та доступність різних методів обстеження (I, C). Функціональну візуалізацію ішемії міокарда

доцільно проводити, якщо під час КТ-ангіографії коронарних судин виявлено ІХС невизначеного функціонального значення або не діагностовано ІХС (I, B).

Інвазивна ангіографія рекомендована як альтернативний спосіб виявлення ІХС у пацієнтів із високою клінічною вірогідністю та виразною рефрактерністю симптомів до терапії, типовим ангінозним болем при виконанні незначних фізичних навантажень або клінічною оцінкою, яка вказує на високий ризик. Інвазивна функціональна діагностика має бути доступна та проведена для оцінки стенозу перед реваскуляризацією, крім стану дуже високого ступеня стенозу (діаметр стенозу >90%) (I, B).

КТ-ангіографія коронарних судин не рекомендована при поширеній коронарній кальцифікації, аритмії, ожирінні, неможливості виконати команду на затримання дихання або при будь-яких інших станах, що унеможливають отримання результатів високої якості (III, C). Детекцію коронарного кальцинозу за допомогою КТ для виявлення обструктивного ІХС виконувати недоцільно (III, C).

ЕКГ із навантаженням. Цей метод рекомендований для оцінки толерантності до фізичних навантажень, симптомів, аритмії, коливання артеріального тиску (АТ) та ризику в пацієнтів (I, C).

Оцінка ризику

Стратифікацію ризику слід проводити, спираючись на клінічну оцінку та результати обстежень, що були проведені попередньо до встановлення діагнозу ІХС (I, B).

Ехо-КГ рекомендована для визначення функції ЛШ у всіх пацієнтів із підозрою на ІХС (I, C). Стратифікація ризику, враховуючи переважно дані стрес-тестів або КТ-ангіографії коронарних судин (за наявності можливості проведення та трактування результатів), як альтернативи – ЕКГ із навантаженням (якщо може бути досягнуто необхідну інтенсивність виконання вправ, та ЕКГ придатна для ідентифікації ішемії), рекомендована в осіб з імовірною або встановленою ІХС (I, B). У симптомних пацієнтів із високим ризиком інвазивна коронарографія із застосуванням інвазивного фізіологічного протоколу (визначення FFR) рекомендована для аналізу СС-ризiku, особливо якщо хворий неадекватно реагує на терапію, а проведення реваскуляризації розглядають для покращення прогнозу (I, A). У хворих із помірно вираженими або відсутністю симптомів інвазивну коронарографію, доповнену інвазивним фізіологічним протоколом (визначення діастолічного резерву кровотоку [iwFR] або фракційного резерву коронарного кровотоку [iwFFR]), слід проводити у пацієнтів на фармакотерапії, а також якщо при неінвазивній стратифікації ризику виявлений високий ризик, а реваскуляризацію розглядають для покращення прогнозу (I, A). Інвазивна коронарографія не рекомендована виключно для стратифікації ризику (III, C).

Модифікація способу життя

На додачу до медикаментозної терапії рекомендоване зменшення впливу негативних факторів навколишнього середовища (I, A). Когнітивно-поведінкові

втручання варто застосовувати для досягнення здорового способу життя та контролю факторів ризику (I, A). З цією метою ефективними є вправи, спрямовані на кардіологічну реабілітацію (I, A). Рекомендоване залучення мультидисциплінарної команди: кардіолога, терапевта, медсестер, дієтолога, фізіотерапевта, психолога, фармацевта (I, A). Психологічне втручання доцільно використовувати для зменшення симптомів депресії в осіб із ХКС (I, B). Щорічна вакцинація проти грипу рекомендована пацієнтам із ХКС, особливо похилого віку (I, B).

Застосування антиангінальних засобів у пацієнтів із ХКС

Медикаментозна терапія симптомних пацієнтів потребує призначення одного або більше препаратів для полегшення ангінозного болю / ішемії в комбінації з ліками для попередження СС-подій (I, C). Окрім того, важливо інформувати пацієнтів про хворобу, фактори ризику, терапевтичні стратегії (I, C). Також рекомендована своєчасна перевірка відповіді хворого на терапію (через 2-4 тижні після ініціації) (I, C).

Рекомендації щодо менеджменту осіб зі стенокардією/ішемією наступні:

- нітрати короткої дії призначають для полегшення стенокардії (I, B);
- препаратами першої лінії є β -блокатори та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК) для контролю ЧСС та симптомів (I, A);
- нітрати не рекомендовані пацієнтам із гіпертонічною обструктивною кардіоміопатією або супутнім прийманням інгібіторів фосфодіестерази (III, B).

Профілактичні рекомендації

Антитромбоцитарна терапія

Пацієнти з ХКС та синусовим ритмом. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75-100 мг/добу рекомендована особам із попереднім ІМ або реваскуляризацією (I, A). Копідогренель по 75 мг/добу після відповідної навантажувальної дози (наприклад, 600 мг >5 днів або пітримувальна терапія) призначають додатково до АСК упродовж шести місяців після коронарного стентування, незалежно від типу стента, крім вкорочення терміну (1-3 місяці) через ризик або виникнення загрозової життю кровотечі (I, A).

Хворі на ХКС та ФП. Якщо розпочате застосування оральних антикоагулянтів (ОАК) у пацієнтів із ФП та показаннями для приймання нових ОАК (НОАК), перевагу слід віддати НОАК порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) (I, A). Довготривала терапія із використанням ОАК (НОАК або АВК) надалі з терапевтичним діапазоном >70%) рекомендована особам із ФП та оцінкою за CHA₂DS₂-VAS ≥ 2 у чоловіків і ≥ 3 у жінок (I, A).

Пацієнти із ФП після черездішкірного коронарного втручання або іншими підставами для приймання ОАК. АСК та клопідогренель необхідно приймати в перипроцедурному періоді коронарного стентування (I, C). Якщо є підстави для призначення пацієнтові НОАК, слід віддати перевагу НОАК при сумісному використанні з антитромбоцитарними препаратами (5 мг апіксабану двічі на добу, 150 мг дабігатрану двічі на добу, 60 мг/добу едоксабану або 20 мг/добу ривароксабану), але не АВК у комбінації (I, A). Використання тикагрелору або прасугрелю не рекомендоване як частина потрібної антитромбоцитарної терапії з АСК та ОАК (III, C).

Використання інгібіторів протонної помпи (ІПП). Супутнє приймання ІПП рекомендоване пацієнтам, що отримують монотерапію АСК, подвійне антитромбоцитарне лікування або лише ОАК, а також знаходяться у групі ризику шлунково-кишкової кровотечі (*I, A*).

Гіпохолестеринемічна терапія

Призначення статинів рекомендоване всім пацієнтам із ХКС (ІА). Якщо за умови приймання максимально толерантної дози статину не було досягнуто цільового рівня, доцільно застосовувати комбінацію з езетимібом (*I, B*). У хворих із дуже високим ризиком, які не досягли цільового рівня на максимально толерантній дозі статину та езетимібі, необхідно розглянути призначення статинів спільно з інгібіторами PCSK9 (*I, A*).

Інгібітори АПФ

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) рекомендовані за наявності інших показань, як-то СН, АГ або ЦД (*I, A*).

Інші препарати

Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам із лівошлунковою недостатністю або систолічною СН (*I, A*).

Менеджмент осіб із ХСН, симптоматичною СН, ішемічною кардіоміопатією та систолічною дисфункцією ЛШ

Медикаментозне лікування

Діуретична терапія рекомендована у симптомних пацієнтів з ознаками легеневого та системного переважань для зменшення симптомів СН (*I, B*). Бета-блокатори слід призначати як основні компоненти лікування завдяки здатності знижувати ризик розвитку стенокардії, захворюваності та летальних наслідків при СН (*I, A*). іАПФ рекомендовані особам із симптомною СН та асимптомною лівошлунковою недостатністю після ІМ для зменшення симптомів, захворюваності та смертності (*I, A*). БРА є альтернативою у хворих із непереносимістю іАПФ або інгібіторів рецепторів ангіотензину/непрілізину за наявності симптомів незважаючи на оптимальну фармакотерапію (*I, B*). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендовані пацієнтам із симптомами, незважаючи на адекватне лікування з використанням іАПФ та β-блокаторів, для зменшення захворюваності й летальності (*I, A*).

Допоміжні терапевтичні заходи, коморбідність та реваскуляризація

У хворих на СН та брадикардію із атріовентрикулярною блокадою високого ступеня, яким проводять кардіостимуляцію, серцева ресинхронізація зі встановленням кардіостимулятора має переваги перед стимуляцією правого шлуночка (*I, A*). Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із задокументованою шлуночковою аритмією, що призводить до гемодинамічної нестабільності (вторинна профілактика), а також особам із симптомною СН та ФВ ЛШ $\leq 35\%$ для зниження ризику раптової смерті й летальності від усіх подій (*I, A*).

Серцева ресинхронізація рекомендована симптомним пацієнтам із СН та синусовим ритмом за тривалості QRS ≥ 150 мс, деформації QRS за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса та ФВ ЛШ $\geq 35\%$, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, для полегшення симптомів та зменшення захворюваності й смертності (*I, A*). Крім того, серцеву ресинхронізацію проводять у симптомних хворих на СН із синусовим ритмом за тривалості QRS 130–149 мс, деформації QRS за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса та ФВ ЛШ $\geq 35\%$, незважаючи на оптимальну фармакотерапію, для полегшення симптомів і зменшення захворюваності та летальності (*I, B*). На додачу, рекомендовано комплексне оцінювання ризику, мультидисциплінарний менеджмент, включно з терапією

коморбідних станів, як-от АГ, гіперліпідемія, анемія, ожиріння, а також відмова від куріння і модифікація способу життя (*I, A*). Коронарна реваскуляризація необхідна, якщо стенокардія зберігається незважаючи на лікування антиангінальними препаратами (*I, A*).

Ведення хворих із тривалим діагнозом ХКС

Асимптомні пацієнти

Періодичне відвідування кардіолога рекомендоване для перегляду статусу пацієнта щодо індивідуального ризику, переоцінки модифікації способу життя, встановлення нових цілей стосовно зменшення СС-ризiku, контролю коморбідних станів, що можуть вплинути на терапію та результат (*I, C*). В осіб із легкими симптомами або їхньою відсутністю, що отримують терапію, в яких неінвазивна стратифікація ризику дозволила встановити високий ризик, а заплановане проведення реваскуляризації покращить прогноз, слід виконати інвазивну коронарографію (з визначенням FFR за можливості) (*I, C*). Коронарну КТ-ангіографію недоцільно застосовувати як рутинний метод обстеження у пацієнтів із підтвердженою ІХС (*III, C*). Інвазивна коронарографія не рекомендується виключно для стратифікації ризику (*III, C*).

Симптомні пацієнти

Переоцінка статусу ІХС рекомендована у пацієнтів зі зниженням систолічної функції ЛШ, що не можна пояснити наявністю альтернативної причини (наприклад, довготривала тахікардія, міокардит) (*I, C*). Стратифікацію ризику необхідно проводити у хворих з ознаками нових симптомів або погіршення з використанням стресової візуалізації або, як альтернативи, – стресової ЕКГ (*I, B*). Пацієнтам зі значним погіршенням рекомендовано оперативно виконати клінічну оцінку стану (*I, C*). Інвазивну коронарографію (з визначенням FFR або iwFR за можливості) проводять для стратифікації ризику в осіб із виразною ІХС, особливо якщо симптоми рефрактерні до медикаментозної терапії, або ризик розцінений як дуже високий (*I, C*).

Діагностика хворих із підозрою на вазоспастичну стенокардію

ЕКГ рекомендована під час стенокардії, якщо вона є доступною (*I, C*). Інвазивну або КТ-ангіографію доцільно проводити у пацієнтів з ознаками епізодичної стенокардії спокою та змінами сегмента ST, що нормалізуються після приймання нітратів та/або БКК, із метою встановлення ступеня основного захворювання коронарних судин (*I, C*).

Скринінг асимптомних пацієнтів щодо ІХС

Необхідно проводити скринінг асимптомних хворих віком >40 років без ознак ССЗ, ЦД, ХХН або сімейної гіперхолестеринемії за допомогою шкали для оцінки ризику фатальної кардіоваскулярної патології протягом 10 років (SCORE) (*I, C*). Оцінка сімейного анамнезу серцево-судинного захворювання (ССЗ), визначеного як фатальні та нефатальні випадки хвороби та/або встановлений діагноз у найближчих родичів (до 55-річного віку чоловічої статі та до 65-річного віку – жіночої) рекомендована як частина визначення СС-ризiku (*I, C*). В осіб <50 років із сімейною історією передчасного ССЗ у найближчих родичів (у чоловіків до 55 років, у жінок до 65 років) варто проводити скринінг на сімейну гіперхолестеринемію, використовуючи валідизовану клінічну шкалу (*I, B*).

Визначення товщини інтима-медіа за допомогою ультрасонографії для аналізу СС-ризiku не рекомендоване (*III, A*). У асимптомних пацієнтів із низьким ризиком та відсутністю ЦД коронарну КТ-ангіографію або функціональну візуалізацію ішемії не вказано як метод майбутньої діагностичної оцінки (*III, C*). Рутинне визначення рівня циркулюючих біомаркерів для СС-ризiku не розглядається (*III, B*).

Пацієнти з АГ при ХКС

Рекомендовано проводити контроль АТ: систолічний АТ має бути у межах 120–130 мм рт. ст. для загальної популяції та АТ=130–140 мм рт. ст. для осіб похилого віку (>65 років) (*I, A*). У пацієнтів з АГ та нещодавнім ІМ слід застосовувати β-блокатори або блокатори ренін-ангіотензинової системи (*I, A*). В осіб із симптомною стенокардією доцільне призначення β-блокаторів та/або БКК (*I, A*). Комбінація іАПФ та БРА не рекомендована (*III, A*).

Особи з патологією клапанів та ХКС

Інвазивна коронарна ангіографія рекомендована перед оперативним втручанням із приводу клапанної патології та при будь-якому стані з переліченого: ІХС в анамнезі, підозра на ішемію міокарда, систолічна дисфункція ЛШ, у чоловіків >40 років чи жінок у постменопаузальному віці, ≥ 1 фактора СС-ризiku (*I, C*). Також цю процедуру потрібно проводити для оцінки помірної або значної функціональної мітральної регургітації (*I, C*). При виразній клапанній патології стрес-тестування не має рутинно використовуватися для виявлення ІХС через низьку діагностичну користь та потенційний ризик (*III, C*).

Пацієнти з активним онкозахворюванням і ХКС

При менеджменті осіб із ХКС та призначенні протипухлинної терапії рішення слід приймати з огляду на очікувану тривалість життя, додаткову коморбідність, як-то тромбоцитопенія, підвищена схильність до тромбозів, а також потенційні взаємодії між препаратами (*I, C*). Якщо заплановано виконати реваскуляризацію у пацієнтів з виразними симптомами, активним онкологічним захворюванням та квалістю, рекомендовано обрати найменш інвазивну процедуру (*I, C*).

Хворі на ЦД та ХКС

У пацієнтів з ІХС та ЦД рекомендовано контролювати фактори ризику, як-от АТ, ХС ЛПНЩ, HbA_{1c} (*I, A*). У асимптомних хворих на ЦД необхідно періодично проводити ЕКГ у спокої для діагностики СС-аномалій, ФП та тихого ІМ (*I, C*). Терапію із застосуванням іАПФ слід призначати особам із ХКС та ЦД для попередження подій (*I, B*). Селективні конкурентні інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин) рекомендовані пацієнтам із ЦД та ССЗ (*I, A*). Також таким хворим доцільно призначати агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид або семаглутид) (*I, A*).

Особи із ХХН та ХКС

В осіб із ХХН та ХКС фактори ризику мають відповідати цільовим значенням (*I, A*). Також особливу увагу варто приділити коригуванню доз ліків для терапії ХКС, що секретиються нирками (*I, C*). Потрібно мінімізувати приймання йодованих препаратів у пацієнтів із тяжкою ХХН та збереженою видільною функцією для попередження подальшого погіршення (*I, B*).

Пацієнти похилого віку із ХКС

У хворих літнього віку рекомендовано ретельно контролювати побічні ефекти, а також відсутність толерантності й перевищення дози (*I, C*). До того ж у цій групі пацієнтів слід використовувати стенти із медикаментозним покриття (*I, A*). Радіальний доступ рекомендований для зниження ризику виникнення ускладнення у вигляді кровотечі (*I, B*). Приймати рішення щодо діагностики та реваскуляризації слід на підставі симптомів, ступеня ішемії, квалості, прогностичної тривалості життя та коморбідності (*I, C*).

Пацієнти з рефрактерною стенокардією

Трансміокардіальна реваскуляризація не рекомендується для пацієнтів із виснажливою стенокардією, рефрактерною до оптимальної медикаментозної та реваскуляризаційної терапії (*III, A*).

Підготувала **Маргарита Марчук**

Оновлені рекомендації ESC/EAS щодо менеджменту осіб із дисліпідемією

У серпні 2019 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейське товариство з атеросклерозу (EAS) опублікували в *European Heart Journal* сучасні клінічні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із дисліпідемією з метою зниження серцево-судинного ризику. Попередні настанови ESC/EAS були розроблені 2016 р. Поява нових даних за останні кілька років зумовила оновлення керівних принципів.

У чому полягає профілактика серцево-судинних захворювань?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), серед яких атеросклеротичні (АССЗ), є причиною понад 4 млн летальних випадків у Європі щороку, причому більшу частку складають жінки — 2,2 млн, тоді як чоловіки — 1,8 млн, хоча смерть внаслідок ССЗ до 65 років частіше трапляється серед чоловіків (490 тис. та 193 тис. відповідно). Важливість профілактики АССЗ залишається безперечною. Слід проводити пропаганду на рівні загальної популяції шляхом залучення до здорового способу життя та зменшення причинних факторів ризику ССЗ, як-то холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та рівень артеріального тиску (АТ).

Обґрунтування оцінки загального ризику ССЗ та її впровадження

У сучасних рекомендаціях щодо профілактики АССЗ вказано на необхідність оцінки загальної вірогідності розвитку ССЗ, оскільки цей показник впливає на об'єм профілактичних методів. Скринінг факторів ризику, зокрема рівня ліпідного профілю, слід враховувати у чоловіків >40 років та в жінок >50 років або після менопаузи. Шкалу, розроблену для оцінки ризику фатального ССЗ протягом 10 років (SCORE), може бути повторно калібровано для використання у різних популяціях; відкориговані версії для багатьох країн Європи можна знайти на сайті www.heartscore.org.

В осіб із помірним ризиком ССЗ наявні деякі фактори, що можуть вплинути на його зростання, а саме підвищений рівень аполіпротеїну В (апо-В), ліпопротеїну (а), тригліцеридів (ТГ) або С-реактивного білка, розвиток альбумінурії, атеросклерозу / бляшок у сонних чи стегнових артеріях. Також враховують оцінку кальцифікації коронарних артерій за допомогою контрастної комп'ютерної томографії (КТ), індексу Агатстона або коронарного кальцієвого показника (ККП) (>100 одиниць), швидкості каротидно-феморальної пульсової хвилі (>10 м/с), гомілково-плечового індексу (<0,9).

Особи із документально підтвердженим АССЗ, цукровим діабетом (ЦД) 1-го або 2-го типу, високою ймовірністю індивідуальних факторів ризику або хронічною хворобою нирок (ХХН) здебільшого мають високий або дуже високий загальний ризик ССЗ. У таких пацієнтів важливо активно контролювати всі фактори ризику, а не використовувати додаткові методи оцінки. Для загальної популяції рекомендовано застосовувати систему SCORE. Результат, отриманий за цією шкалою, вказує на те, що загальна вірогідність виникнення ССЗ приблизно втричі вища, ніж така фатального ССЗ у чоловіків; тому значення SCORE, що дорівнює 5%, відповідає 15% ризику розвитку ССЗ (фатальне + нефатальне); мультиплікатор вищий у жінок і нижчий в осіб похилого віку.

Інший підхід — метод, що вираховує вік ризику ССЗ за принципом, коли вік людини однаковий за рівнем ризику, але з ідеальним рівнем факторів ризику (відмова від куріння, рівень загального ХС ≤4 ммоль/л, або ≤155 мг/дл та систолічний артеріальний тиск [САТ] ≤120 мм рт. ст.). Цей параметр можна оцінити візуально відповідно до шкали SCORE (рисунок), за якою для особи з факторами ризику ССЗ вік ризику визначається як той, в якому за ідеального рівня факторів ризику людина досягала б одного рівня ризику. Даний показник також автоматично розраховується в межах останньої редакції інструментарію HeartScore (доступний за посиланням www.heartscore.org). Довічний ризик також може

бути використаний для оцінки впливу факторів ризику ССЗ у молодих осіб. Так, чим більший їхній тягар, тим вищий ризик впродовж усього життя.

Ще одна проблема стосується літніх осіб, особливо чоловіків, у яких вірогідність смертності від ССЗ перевищує 5-10%, з огляду лише на вік, навіть якщо інші рівні факторів ризику відносно низькі. Тому перед початком лікування цієї когорти пацієнтів клініцисти мають проводити ретельну оцінку, щоб уникнути розвитку побічних ефектів.

Додатково слід враховувати наявність факторів, що можуть впливати на модифікацію SCORE, як-то:

- соціальна депривація;
- ожиріння та вісцеральне ожиріння, що вимірюють за допомогою індексу маси тіла та окружності талії відповідно;
- гіподинамія;
- психосоціальний стрес;
- сімейний анамнез передчасного ССЗ (чоловіки <55 років та жінки <60 років);
- хронічне імунно-опосередковане запальне захворювання;
- основні психіатричні розлади;
- антиретровірусна терапія;
- миготлива аритмія;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- ХХН;
- синдром обструктивного апное уві сні;
- неалкогольна жирова хвороба печінки.

Втім, деякі фактори, як-то високий рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) <2,3 ммоль/л (90 мг/дл) або сімейний анамнез доволіття, можуть бути пов'язані з нижчим ризиком ССЗ.

Визначення загального ризику ССЗ залежно від клінічних характеристик та даних лабораторних, інструментальних досліджень представлено в таблиці 1. Після встановлення ймовірності розвитку ССЗ слід обрати наступну терапевтичну стратегію з огляду на показники ліпідогамі (табл. 2).

Оцінка наявності >50% стенозу просвіту коронарних судин та складу бляшок за допомогою коронарної КТ-ангіографії також має додаткове прогностичне значення порівняно із традиційними моделями стратифікації ризику:

- в осіб із низьким або помірним ризиком слід розглянути проведення ультрасонографії для детекції бляшки у просвіті сонних або стегнових артерій для модифікації ризику (IIa/B);
- в асимптоматичних осіб із низьким або помірним ризиком потрібно розглянути визначення ККП із застосуванням КТ-ангіографії для модифікації ризику (IIa/B).

Загалом оцінку ККП за допомогою КТ доцільно розглядати у пацієнтів, в яких нормального рівня ЛПНЩ не вдається досягти лише за рахунок модифікації способу життя, а фармакологічна терапія є варіантом вибору.

Узагальнені рекомендації щодо оцінки ризику ССЗ

1. Загальна оцінка ризику із використанням SCORE рекомендована для асимптомних дорослих >40 років без ознак ССЗ, ЦД, ХХН, сімейної гіперхолестеринемії або ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л (I/C).

2. Високий та дуже високий ризик ССЗ визначають на підставі задокументованих ССЗ, ЦД, помірної або тяжкої ХХН, дуже високого рівня індивідуальних факторів ризику,

сімейної гіперхолестеринемії чи значної вірогідності розвитку відповідно до SCORE. Такі пацієнти є пріоритетом ретельного контролю факторів ризику (I/C).

3. Оцінку ризику необхідно проводити у загальній популяції та не рекомендовано у пацієнтів із ЦД та сімейною гіперхолестеринемією (III/C).

Рекомендації щодо вимірювання ліпідів та ліпопротеїнів для оцінки ризику АССЗ

1. Рівень загального ХС слід використовувати для виявлення загального ризику ССЗ за допомогою SCORE (I/C).

1. Аналіз ХС ЛПВЩ рекомендований для оцінки майбутнього ризику шляхом застосування онлайн-системи SCORE (I/C).

1. Аналіз ХС ЛПНЩ доцільно застосовувати як первинну оцінку ліпідів для скринінгу, діагностики та менеджменту пацієнтів (I/C).

1. Визначення ТГ рекомендоване як частина рутинного аналізу ліпідів (I/C).

1. Рівень ХС ліпопротеїдів невисокої щільності (ЛПНВЩ) слід вимірювати для оцінки ризику в осіб із високим вмістом ТГ, ЦД, ожирінням або дуже низькою концентрацією ХС ЛПНЩ (I/C).

1. Аналіз апо-В рекомендований для визначення ризику переважно у пацієнтів із високим рівнем ТГ, ЦД, ожирінням, метаболічним синдромом або дуже низьким вмістом ХС ЛПНЩ. Ймовірне використання цього показника як альтернативи ХС ЛПНЩ у межах первинної оцінки для скринінгу, діагностики та менеджменту хворих; також він може мати перевагу над ХС ЛПНВЩ в осіб із високим рівнем ТГ, ЦД, ожирінням або дуже низьким вмістом ХС ЛПНЩ (I/C).

1. Ліпопротеїн (а) варто визначати щонайменше раз у житті для ідентифікації дуже високого рівня даного показника >180 мг/дл, що може свідчити про довівний ризик АССЗ та гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію (IIa/C).

1. Ліпопротеїн (а) має бути розглянутий для виявлення у пацієнтів із сімейним анамнезом передчасних ССЗ, а також розв'язання спірного питання щодо встановлення помірного або високого ризику (IIa/C).

Загальні терапевтичні мішені та зачіч щодо профілактики ССЗ

Такі лікувальні аспекти передбачають уникнення вживання нікотину в будь-якій формі, впровадження здорового харчування з низьким вмістом насичених жирів з акцентом на цільнозернові продукти, овочі, фрукти та рибу (табл. 3). Фізичні навантаження помірної інтенсивності необхідно виконувати протягом 3,5-7 год на тиждень або 30-60 хв більшість днів. Контроль маси тіла потрібно здійснювати з огляду на індекс маси тіла (20-25 кг/м²) та окружність талії (<94 см у чоловіків та <80 см у жінок). Також слід утримувати АТ на рівні <140/90 мм рт. ст.

Корекція ХС ЛПНЩ при первинній або вторинній профілактиці за дуже високого ризику ССЗ передбачає застосування терапевтичної схеми, що забезпечує зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового значення та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). За відсутності поточного використання статинів, ймовірно, знадобиться призначення високоінтенсивної терапії. За наявності лікування необхідне підвищення його інтенсивності. У разі розвитку АССЗ, повторної судинної катастрофи впродовж двох років та приймання максимально толерантної дози статину має бути розглянутий цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,0 ммоль/л, або <40 мг/дл (IIb/B).

За наявності високого ризику ССЗ терапевтична тактика має забезпечувати зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, або <70 мг/дл (I/A). У разі помірного ризику ССЗ доцільно прагнути цільового рівня ХС ЛПНЩ

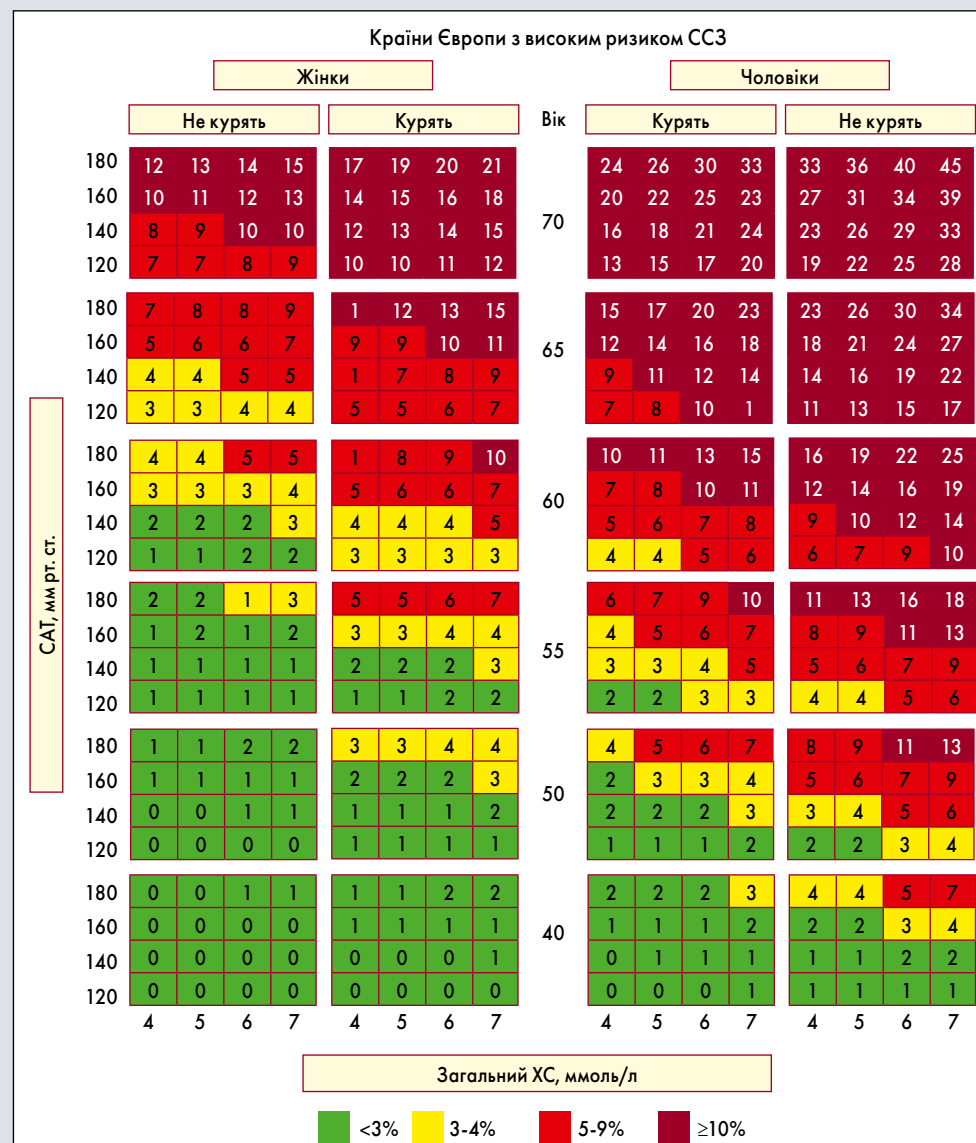


Рисунок. Шкала SCORE

<2,6 ммоль/л, або <100 мг/дл (*Ia/A*) та низького — <3,0 ммоль/л, або <116 мг/дл (*Ib/A*).

Вторинний цільовий показник ХС ЛПНВЩ має складати <2,2; 2,6 та 3,4 ммоль/л (<85, 100 і 130 мг/дл) для осіб із дуже високим, високим та помірним ризиком ССЗ відповідно. Вторинний цільовий рівень апо-В повинен бути <65, 80 та 100 мг/дл для пацієнтів із дуже високим, високим та помірним ризиком ССЗ відповідно. Щодо вмісту ТГ чіткі цільові значення не визначені, але параметр <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл) пов’язаний із меншою вірогідністю розвитку ССЗ, а вищий показник свідчить про необхідність пошуку інших факторів ризику. У пацієнтів із ЦД рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) має бути в межах <7% (<53 ммоль/л).

Рекомендації щодо способу життя для покращення ліпідного профілю плазми

Регулярні фізичні вправи приводять до зниження ваги, що покращує чутливість до інсуліну, підвищує вміст ХС ЛПВЩ (збільшення 0,01 ммоль/л на кожне зменшення кілограма маси тіла) та знижує рівень ТГ. До речі, вживання алкоголю має значний вплив на цей показник, особливо в осіб, які страждають на гіпергліцеридемію. Споживання значної кількості дієтичної фруктози (>10% від загальної спожитої з їжею енергії) сприяє підвищенню ТГ, особливо за наявності гіпергліцеридемії або ожиріння.

Уникання споживання будь-яких жирів (насичених, ненасичених) є ключовим заходом профілактики ССЗ. Дієтичні волокна (особливо розчинного типу), що містяться в бобових, фруктах, овочах і крупах (наприклад, овес та ячмінь), чинять гіпохолестеринемічну дію. Норма вуглеводів має становити 45-55% від загальної кількості енергії. Щоденне споживання 2 г фітостеролів (ситостерол, кампестерол та стигмастерол), що наявні у рослинних оліях та в меншій кількості — в овочах, свіжих фруктах, горіхах, зернах та бобових, може ефективно знижувати рівень ТГ та ХС ЛПНЩ на 7-10%. Фітостероли конкурують із ХС за всмоктування в кишечнику.

Монаколін та червоний дріжджовий рис проявляють гіпохолестеринемічні ефекти, пов’язані з пригніченням гідроксиметилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази. Наявні препарати мають різну концентрацію монаколінів і зменшують концентрацію ТГ та ХС ЛПНЩ порізному. Бета-глюкан — в’язка клітковина вівса та ячменю (3-10 г/добу), здатний дещо знижувати рівень ТГ та ХС ЛПНЩ. Зниження рівня ХС під впливом сої здебільшого пояснюється вмістом ізофлавону та фітоестрогенів, кількість яких поступово зменшується з підвищенням ступеня переробки сої. Оглядові дані свідчать, що споживання риби (принаймні двічі на тиждень)

Табл. 1. Визначення загального ризику ССЗ	
Ризик	Критерії
Дуже високий	Задокументоване АССЗ (гострий коронарний синдром [ІМ], нестабільна стенокардія), стабільна стенокардія, коронарна реваскуляризація, інсульт, ТІА, захворювання периферичних артерій) — клінічне або підтверджене візуалізацією (бляшка при коронарній ангіографії або каротид за даними УЗД). ГХ з ураженням органів-мішеней (мікроальбумінурія, ретинопатія або невропатія), чи принаймні три основні фактори ризику, чи рання поява ЦД 1-го типу >20 років тому. Тяжка ХХН (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). SCORE >10% для 10-річного ризику фатального ССЗ. Сімейна гіперхолестеринемія з АССЗ або іншим вагомим фактором ризику
Високий	Помітно підвищені поодинокі фактори ризику, зокрема загальний ХС >8 ммоль/л (>310 мг/дл), ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) або АТ > 180/110 мм рт. ст. Пацієнти з сімейною гіперхолестеринемією без інших основних факторів ризику. Хворі на ЦД без ураження органів-мішеней, із тривалістю ЦД >10 років або іншим додатковим фактором ризику. Помірна ХХН (ШКФ – 30-59 мл/хв/1,73 м²). SCORE >5 та <10% для 10-річного ризику фатального ССЗ. Молоді пацієнти (ЦД 1-го та 2-го типу <35 та <50 років відповідно) із тривалістю ЦД <10 років без інших факторів ризику. Розраховано SCORE >1% та <5% для 10-річного ризику летального ССЗ
Помірний	Молоді пацієнти (ЦД 1-го та 2-го типу <35 та <50 років відповідно) із тривалістю ЦД <10 років без інших факторів ризику. SCORE >1 та <5% для 10-річного ризику фатального ССЗ
Низький	SCORE <1% для 10-річного ризику фатального ССЗ
Примітки: ГКС – гострий коронарний синдром, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІМ – інфаркт міокарда, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, УЗД – ультразвукове дослідження, ТІА – транзиторна ішемічна атака.	

та рослинної їжі, багатої на поліненасичені жирні кислоти ω₃ (ПЖК ω₃) (α-лінолева кислота наявна у волоських горіхах, деяких овочах та певних оліях із насіння), пов’язане з меншим ризиком смерті від ССЗ та інсультів, але не має значного впливу на метаболізм ліпопротеїнів у плазмі.

Препарати для лікування дисліпідемії Статини

Статини знижують синтез ХС у печінці за рахунок конкурентного інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази, що обмежує швидкість біосинтезу ХС. Режим високої інтенсивності визначається як доза статину, що в середньому зменшує вміст ХС ЛПНЩ на ≥50%, терапія середньої інтенсивності — на 30-50%. Статини зазвичай знижують рівень ТГ на 10-20% від базових значень. Потужніші статини (аторвастатин, розувастатин та пітавастатин) демонструють стійке зменшення ТГ, особливо за високих доз. Серед інших потенційно важливих ефектів статинів протизапальний та антиоксидантний.

Рабдоміоліз — найсуттєвіша форма ушкодження м’язів, спричинена прийманням статинів, яка характеризується сильним м’язовим боєм, некрозом та міоглобінурією, що потенційно може призвести до ниркової недостатності та смерті. При рабдоміолізі рівень креатинкінази (КК) підвищений у ≥10 разів, часто — у ≥40 разів. За оцінками, частота

рабдоміолізу становить 1-3 випадки на 100 тис. пацієнто-років.

Легке підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) спостерігається у 0,5-2,0% хворих, які отримують лікування статинами, частіше у разі приймання високоактивних препаратів або високої дози. Прогресування печінкової недостатності надзвичайно рідкісне, тому рутинний моніторинг АЛТ під час терапії статинами більше не рекомендований. При вивченні пацієнтів із легким підвищенням рівня АЛТ внаслідок стеатозу при лікуванні статинами не отримано жодних ознак того, що вони викликають погіршення симптомів при захворюванні печінки.

Показано, що у хворих, які перебувають на терапії статинами, підвищений ризик розвитку дисглікемії та ЦД 2-го типу. У низці досліджень продемонстровано, що це послідовний ефект, пов’язаний із дозою. Кількість, необхідну для виникнення одного випадку ЦД, оцінено як 255 за чотири роки лікування статинами.

Інгібітори всмоктування ХС

Езетиміб пригнічує кишкове всмоктування ХС на рівні щіточкової облямівки кишечника та не впливає на таке жиророзчинних поживних речовин. Даний лікарський засіб інгібує абсорбцію ХС, тим самим зменшує кількість ХС, що надходить до печінки. У клінічних дослідженнях езетиміб при монотерапії в дозі 10 мг/добу знижує ХС ЛПНЩ у хворих на гіперхолестеринемію на 15-22%. Езетиміб, що додають до постійного

лікування статинами, зменшує вміст ХС ЛПНЩ додатково на 21-27% порівняно із плацебо.

Секвестранти жовчних кислот

Жовчні кислоти синтезуються в печінці з ХС та вивільняються у просвіт кишечника, проте більша їхня частка повертається в печінку із клубової кишки шляхом активного всмоктування. Доступними є секвестранти жовчних кислот: холестирамін, коlestипол, колесевелам. Препарати, що зв’язують жовчні кислоти, перешкоджають реабсорбції як препарату, так і ХС у кров. Приймання 24 г холестираміну, 20 г коlestиполу або 4,5 г колесевелама в добовій дозі забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ на 18-25%. Найчастіші несприятливі наслідки для шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — метеоризм, закреп, диспепсія та нудота, нерідко виникають навіть при прийманні в малих дозах, що обмежує практичне застосування секвестрантів.

Інгібітори PCSK9

Інгібітори пропротеїнконвертази 9-го субтилізин-кексинового типу (PCSK9) націлені на білок, який бере участь у контролі ХС ЛПНЩ. На даний час єдиними схваленими інгібіторами PCSK9 є два препарати моноклональних людських антитіл: алірокумаб та еволокумаб. Терапія статинами підвищує рівень циркулюючого PCSK9 у сироватці крові; таким чином, найкращий ефект (у середньому зниження ХС ЛПНЩ на 60%) цих лікарських засобів був продемонстрований у поєднанні зі статинами. Інгібітори PCSK9 вводять підшкірно кожний другий тиждень або раз на місяць у різних дозах. Серед найчастіших побічних ефектів повідомлялося про свербіж у місці ін’єкції та грипоподібні симптоми.

Ломітапід

Інгібітор мікросомального білка-переносника ТГ ломітапід перешкоджає утворенню ЛПНЩ у печінці та хіломікронів у кишечнику. В дослідженнях препарат знижував ХС ЛПНЩ на 50% на 26-му та на 44% на 56-му тижні. Ломітапід пов’язаний із підвищенням рівня амінотрансферази, що потребує контролю функції печінки під час терапії.

Міпомерсен

Міпомерсен — антисмисловий олігонуклеотид, здатний зв’язувати інформаційну рибонуклеїнову кислоту (іРНК) апо-В-100, що запускає селективну деградацію молекул іРНК. Після підшкірної ін’єкції міпомерсен переважно транспортується до печінки, де зв’язується зі специфічною іРНК. Таким чином він запобігає трансляції білка апо-В-100 та, отже, зменшує вироблення атерогенних ліпідів і ліпопротеїдів, зокрема ЛПНЩ та ліпопротеїну (а). Однак основні занепокоєння щодо безпеки міпомерсену пов’язані з токсичністю для печінки. Препарат може призвести до розвитку стеатозу.

Фібрати

Фібрати є агоністами рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом-α (PPAR-α), що діють через фактори транскрипції, регулюючи різні етапи метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів. Приймання фібратів дозволяє знизити рівень ТГ на 50%, ХС ЛПНЩ на ≤20% (але може спостерігатися парадоксальне незначне зростання ХС ЛПНЩ при високому вмісті ТГ) та підвищити ХС ЛПВЩ на ≤20%. Фібрати здебільшого добре переносяться, про порушення ШКТ повідомлялося у <5% пацієнтів, а шкірні висипання — у 2%. Міопатія, підвищення рівня ферментів печінки та жовчнокам’яна хвороба являють собою найпоширеніші побічні ефекти, пов’язані з фібратами. Відомо, що фібрати збільшують концентрацію креатиніну та гомоцистеїну в сироватці крові, а також ризик панкреатиту.

Поліненасичені жирні кислоти омега-3

ПЖК ω₃ (ейкозапентаєнову та докозагексаєнову кислоти) можна використовувати у фармакологічних дозах (2-4 г/добу) для зниження ТГ. Основний механізм недостатньо вивчений, хоча може бути пов’язаний з їхньою здатністю взаємодіяти із PPAR та знижувати секрецію апо-В.

Продовження на наступній стор.

Найпоширеніша побічна дія — порушення ШКТ. Антитромботичні ефекти можуть збільшити схильність до кровотеч, особливо якщо препарати використовують додатково до ацетилсаліцилової кислоти / клопідогрелю.

Нікотинова кислота

У печінці нікотинова кислота інгібує 1,2-діацилгліцерин-ацилтрансферазу, що приводить до зниження секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ЛПНЩ. Нікотинова кислота здебільшого підвищує ХС ЛПВЩ та апо-А1. Наразі у Європі не затверджено жодних ліків, що містять нікотинову кислоту.

Інгібітори перенесення холестеринових ефірів

Дальцетрапіб, евацетрапіб та анацетрапіб на сьогодні проходять клінічні випробування. Втім результати, отримані у дослідженні дальцетрапібу, не свідчать на користь його ефективності. Своєю чергою анацетрапіб показав зниження ризику коронарних подій на 9%, але наразі вживаються заходи щодо ухвалення даного препарату.

Рекомендації щодо оптимальної терапевтичної стратегії фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ

Рекомендовано призначити високоактивні статини до найвищої толерантної дози для досягнення зниження ризику ССЗ (I/A). Якщо мети не досягнуто, до високоактивного статину в найвищій толерантній дозі слід додати езетиміб (I/B). Для вторинної профілактики пацієнтам із дуже високим ризиком, які не досягли терапевтичної мети на тлі приймання статину в найвищій толерантній дозі та езетимібу, доцільно додати інгібітори PCSK9 (I/A).

Для хворих із дуже високим ризиком та сімейною гіперхолестеринемією (з АССЗ або іншим вагомим фактором ризику), що не досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ на тлі приймання статину в найвищій толерантній дозі та езетимібу, потрібно додати інгібітори PCSK9 (I/C).

Медикаментозна терапія пацієнтів із гіпертригліцеридемією

Статинотерапія рекомендована як стратегія першого вибору для зменшення ризику ССЗ в осіб із високим ризиком та гіпертригліцеридемією (ТГ >2,3 ммоль/л) (I/B).

Менеджмент пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією

Діагностику сімейної гіперхолестеринемії розглядають у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС): <55 років у чоловіків та <60 років у жінок, а також в осіб із ранніми фатальними та нефатальними ССЗ, сухожильними ксантомами у сімейному анамнезі, хворих із високим рівнем ХС ЛПНЩ (у дорослих >5 ммоль/л, або >190 мг/дл; у дітей >5 ммоль/л, або >150 мг/дл), а також у батьків осіб, що відповідають переліченим критеріям (I/C). Сімейну гіперхолестеринемію діагностують з огляду на клінічні критерії та, за можливості, після проведення генетичних аналізів (мутація в генах ЛПНЩ, апо-В чи PCSK9) (I/C). Якщо захворювання підтверджене, рекомендований скринінг родичів хворого (I/C).

Пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та АССЗ або тих, хто має інші вагомі фактори ризику, потрібно лікувати як осіб із дуже високим ризиком, а таких без АССЗ та інших факторів ризику — як осіб із високим ризиком (I/C). Для хворих із сімейною гіперхолестеринемією та АССЗ, що відносяться до групи дуже високого ризику, рекомендоване зниження рівня ХС на ≥50% від вихідного та ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл). Якщо мети не досягнуто, доцільно призначити комбіновану терапію (I/C).

Лікування із застосуванням інгібіторів PCSK9 рекомендоване для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією та дуже високим ризиком, якщо терапевтичної мети не досягнуто, за умови приймання максимально толерантної дози статину та езетимібу (I/C).

Табл. 3. Вибір продуктів харчування відносно впливу на ліпідний профіль			
Продукти	Віддавати перевагу	Вживати у помірній кількості	Вживати у крайніх випадках та в обмеженій кількості
Крупи	Цільнозернові	Хліб, рис, макарони, печиво, кукурудзяні пластівці	Випічка, кекси, пироги, круасани
Овочі	Сирі та варені овочі	Картопля	Овочі, приготовані на вершковому маслі або вершках
Бобові	Сочевиця, квасоля, фава, горох, нут, соя	–	–
Фрукти	Свіжі або заморожені фрукти	Сушені фрукти, желе, варення, консервовані фрукти, сорбет, льодяники / фруктовий сік	–
Солодощі та підсолоджувачі	Некалорійні підсолоджувачі	Сахароза, мед, шоколад, солодощі / цукерки	Торти, морозиво, фруктоза, безалкогольні напої
М'ясо та риба	Пісна та жирна риба, птиця без шкіри	Нежирна яловичина, баранина, свинина та телятина; морепродукти, молюски	Ковбаси, салямі, бекон, ребра, хот-доги, субпродукти
Молочні продукти та яйця	Знежирені молоко та йогурти	Нежирне молоко, нежирний сир та інші молочні продукти, яйця	Сир звичайний, вершки, незбиране молоко та йогурти
Соус та заправки	Оцет, гірчиця, незжирена заправка	Оливкова олія, нетропічні рослинні олії, м'який маргарин, салатна заправка, домашній майонез, кетчуп	Транс-жири та твердий маргарин (краще їх уникати), пальмова й кокосова олія, вершкове масло, сало
Горіхи / насіння	–	Усі, несолоні (крім кокосового)	Кокос
Технологія приготування	Приготування на грилі та на парі, варення	Обсмаження	Смаження

У дітей дослідження на сімейну гіперхолестеринемію рекомендовано проводити з 5-річного віку або раніше за припущення діагнозу (I/C).

Терапія дисліпідемії в осіб похилого віку

Статинотерапію рекомендовано призначати пацієнтам похилого віку з АССЗ за тією самою тактикою, що й молодшим особам (I/A). Лікування статинами доцільно застосовувати як первинну профілактику згідно зі ступенем ризику в літніх осіб ≤75 років (I/A). Якщо виявлено порушення функції нирок та/або потенційну лікарську взаємодію, ініціюють використання статинів із низьких доз за наступного титрування до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (I/C).

Терапія дисліпідемії при ЦД

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та дуже високим ризиком рекомендовано знижувати рівень ХС ЛПНЩ на ≥50% від початкового, цільовий показник ХС ЛПНЩ складає <1,4 ммоль/л, або <55 мг/дл (I/A). У хворих на ЦД 2-го типу з високим ризиком доцільно зменшувати ХС ЛПНЩ на ≥50% від вихідного, цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить <1,8 ммоль/л, чи <70 мг/дл (I/A). Статини рекомендовані пацієнтам із ЦД 1-го типу та високим або дуже високим ризиком (I/A). Препарати не рекомендовані пацієнткам дітородного віку з/без ЦД та тим, які планують вагітність або не застосовують надійної контрацепції (III/C).

Менеджмент пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Усім пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС) без протипоказань або непереносимості статинів у анамнезі рекомендовано розпочати або продовжити застосування препаратів у високих дозах незалежно від початкового рівня ХС ЛПНЩ (I/A). Якщо цільового значення ХС ЛПНЩ не вдалося досягти після 4-6 тижнів лікування максимально толерантною дозою статинів, слід додати езетиміб (I/B). Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не було досягнуто через 4-6 тижнів терапії комбінацією статинів у максимально толерантній дозі та езетимібу, рекомендовано додати інгібітор PCSK9 (I/B).

Гіпохолестеринемічна терапія для попередження АССЗ в осіб з ішемічним інсультом

Пацієнти з перенесеним ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою відносяться до групи дуже високого ризику АССЗ, навіть за умови повного відновлення після інсульту. Тому для таких хворих рекомендовано забезпечити інтенсивну гіпохолестеринемічну терапію (I/A).

Терапія дисліпідемії при хронічній серцевій недостатності та клапанній патології серця

Гіпохолестеринемічну терапію не слід призначати пацієнтам із серцевою недостатністю за умови відсутності показань для лікування (III/A). Ініціацію гіпохолестеринемічної терапії не рекомендовано особам зі стенозом аортального клапана без ІХС для зменшення прогресування аортального стенозу за відсутності підґрунтя для лікування (III/A).

Контроль ліпідного профілю в осіб зі зниженою ШКФ відповідно до помірної та термінальної ХХН

Пацієнтів із ХХН 3-5-ї стадії за Ініціативою щодо поліпшення якості результатів лікування захворювань нирок слід відносити до групи високого та дуже високого ризику АССЗ (I/A). Призначення статинів або комбінації статини + езетиміб рекомендоване особам із ХХН 3-5-ї стадії, що не потребують діалізу (I/A). Хворим на ХХН 3-5-ї стадії, які потребують діалізу та не страждають на АССЗ, не варто починати статинотерапію (III/A).

Гіпохолестеринемічна терапія у пацієнтів із різними клінічними станами

Атеросклероз периферичних судин (включно з ІХС). Таким пацієнтам рекомендоване призначення гіполіпідемічної терапії, зокрема статинів у максимально толерантних дозах + езетиміб або комбінації з інгібітором PCSK9 для зниження ризику АССЗ (I/A).

Хронічні імунно-опосередковані запальні захворювання. Використання гіполіпідемічних препаратів на підставі наявності хронічної імунно-опосередкованої запальної хвороби не рекомендоване (III/C). Серйозні психічні розлади. Важливо враховувати такі стани для модифікації та оцінки загального ризику ССЗ (I/C). Рекомендовано використовувати універсальні протоколи лікування для контролю загального ризику ССЗ в осіб із серйозними психічними розладами на рівні з пацієнтами, що не мають подібних захворювань (I/C). Доцільно ретельно стежити за хворими із серйозними психічними порушеннями з метою модифікації способу життя та підвищення комплаєнсу щодо медикаментозної терапії (I/C).

Поширені запитання та відповіді

Як часто слід перевіряти ліпідний профіль?

Перш ніж розпочати гіполіпідемічну терапію, слід провести щонайменше два вимірювання рівня ліпідів крові з інтервалом

в 1-12 тижнів, за винятком, коли потрібне оперативне втручання при ГКС та у пацієнтів із високим ризиком.

Як часто треба перевіряти ліпідний профіль пацієнта після початку терапії або її корекції?

Ліпідний профіль хворого після ініціації лікування або його корекції варто перевіряти через кожні вісім (±4) тижнів.

Як часто слід перевіряти ліпідний профіль після досягнення цільового або оптимального рівня ліпідів?

Потрібно перевіряти ліпідний профіль щорічно (якщо не виникають проблеми із прихильністю чи інші конкретні причини для частішого дослідження).

Як часто необхідно вимірювати АЛТ у пацієнтів, що приймають гіполіпідемічні препарати?

Перед призначенням терапії, одноразово через 8-12 тижнів після початку лікування або збільшення дози. Потім регулярний контроль АЛТ під час приймання статинів не потрібний, якщо не розвиваються симптоми, що свідчать про захворювання печінки. Під час лікування фібратами рекомендований моніторинг АЛТ.

Якою має бути тактика при виявленні цитолізу в пацієнта на гіполіпідемічній терапії?

Якщо АЛТ підвищено менше ніж втричі від норми, слід продовжити терапію та провести повторний аналіз через 4-6 тижнів. Якщо АЛТ підвищено втричі від норми або більше, треба зменшити дозу та виконати повторну оцінку через 4-6 тижнів. Поступове підвищення дози можна розглянути після того, як АЛТ повернеться до норми. Якщо показник АЛТ залишається підвищеним, варто перевірити наявність інших причин.

Як часто потрібно вимірювати КФК у пацієнтів, які приймають гіполіпідемічні препарати?

Перед початком терапії. Якщо базовий рівень креатинфосфокінази (КФК) підвищений у чотири рази від норми, перш ніж починати медикаментозне лікування слід перевірити даний показник повторно. Моніторинг КФК не потрібний. Варто перевірити КФК, якщо у пацієнта розвинулася міалгія.

Якою має бути лікувальна тактика при підвищенні КФК?

Якщо підвищення менше ніж у чотири рази від норми та симптоми ураження м'язів відсутні, рекомендовано продовжувати терапію за контролю КФК. Якщо симптоми наявні та зберігаються протягом певного часу, треба припинити використання статинів та знову проаналізувати симптоми через шість тижнів; слід повторно оцінити показання до призначення статинів. За підвищення менше ніж у 10 разів від норми необхідно продовжувати зниження дозування терапії під контролем КФК 2-6 тижнів. Якщо підвищення більше ніж у 10 разів від норми, рекомендовано припинити терапію, перевірити функцію нирок та контролювати КФК кожні два тижні.

Необхідно розглянути можливість підвищення рівня КФК з інших причин, як-то фізичне навантаження. Варто припустити розвиток міопатії, якщо вміст КФК залишається значним. Рекомендовано розглянути доцільність призначення комбінованої терапії або альтернативного препарату.

У яких пацієнтів слід перевіряти HbA_{1c} або глюкозу в крові?

Необхідно регулярно перевіряти HbA_{1c} або глюкозу в пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД, а також при використанні статинів у високих дозах.

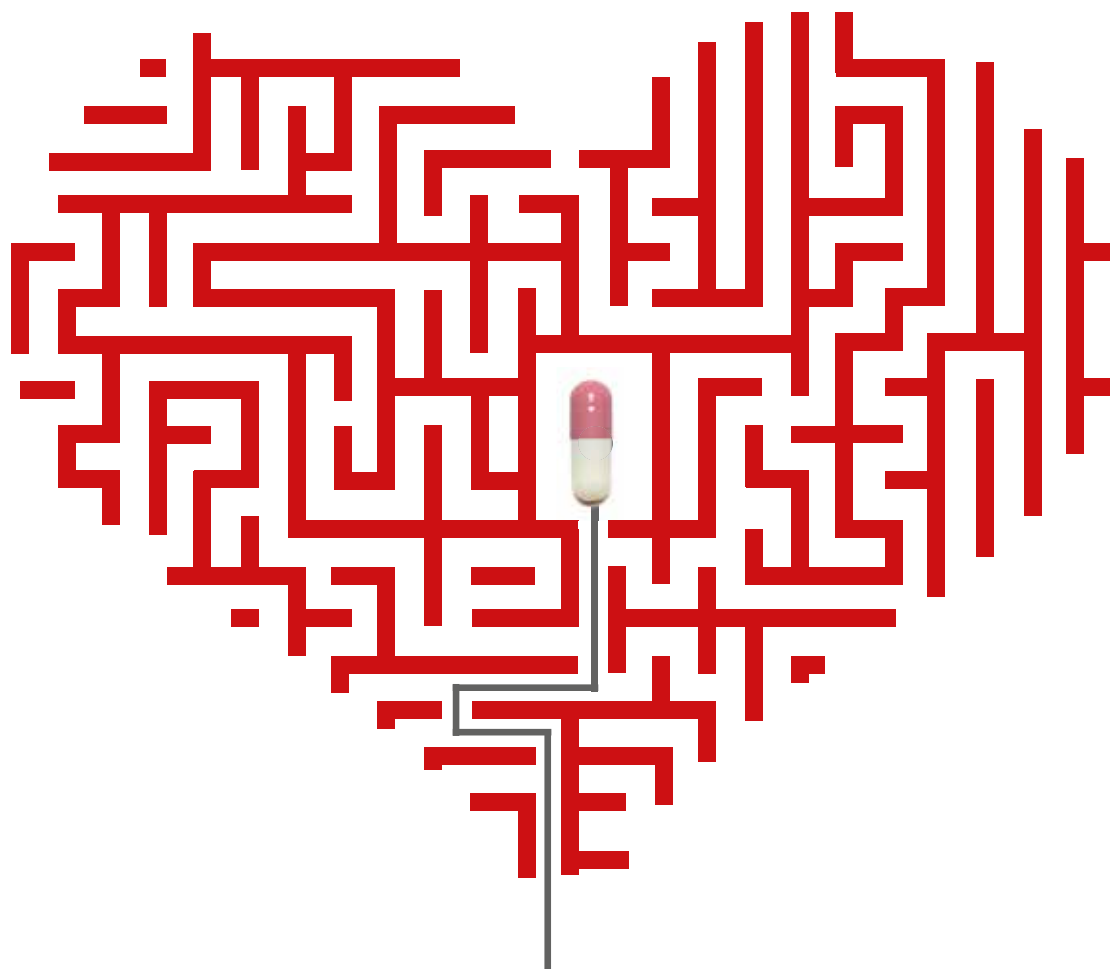
Підготувала **Маргарита Марчук**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.escardio.org



Інноваційна терапевтична стратегія вторинної профілактики серцево-судинних захворювань

Концепція поліпіл схвалена World Heart Federation¹



ТРИНОМІЯ®

ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл

Простий вихід для підвищення прихильності до терапії^{2, 3}

3 КОМПОНЕНТИ в 1 КАПСУЛІ⁴



- Зменшення ризику серцево-судинних подій⁵
- Прийом 1 раз на добу⁴
- Економічна доцільність⁶

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія®. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) та 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** Вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів як замісна терапія, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** Розлади з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, нудота, блювання, біль у шлунку та діарея, невеликі крововтррати у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотеча), пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, риніт, закладеність носа, назофарингіт, алергічні реакції, гіперглікемія, головний біль, фаринголарингеальний біль, носова кровотеча, запор, метеоризм, диспепсія, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, запаморочення, непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту у животі, висипання, зокрема макуло-папульозні, підвищення рівня калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, неприємний смак у роті, біль у грудях, стомлюваність. **Протипоказання:** Гіперчутливість до активних речовин або інших компонентів препарату, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або тартазину. Гіперчутливість до сої або арахісу. Астма в анамнезі або інші алергічні реакції, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних анальгетиків / протизапальних засобів. Гострі печинні виразки. Гемофілія та інші порушення згортання крові (тромбоцитопенія, геморагічний діатез). Ниркова та печинкова недостатність тяжкого ступеня. Протипоказано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Серцева недостатність тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія, гемодинамічно нестабільні стани. Сумісне застосування з метотрексоматом у дозі 15 мг/тиждень або більше. Назальні поліпи, пов'язані з астмою, що спричинена або загострюється при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж у 3 рази порівняно з нормою, що не має пояснень. Період вагітності, період годування груддю. Протипоказано жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції. Сумісне застосування з типранавіром або ритонавіром (через ризик розвитку рабдоміолізу). Сумісне застосування з циклоспорином (через ризик розвитку рабдоміолізу). Комбінація з метотрексоматом. Ангioneвротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або спричинений застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Виразений двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій в одній функціонуючій нирці. Раміприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами. Діти та підлітки до 18 років. У дітей до 16 років при гарячці, грипі або вітряній віспі існує ризик розвитку синдрому Рейє. Нещодавно перенесені травми, хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** Ацетилсаліцилова кислота. Ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів. Цей вплив на тромбоцити обумовлений ацетилюванням циклооксигенази. Це необоротно інгібує синтез тромбоксану А₂ (який стимулює агрегацію тромбоцитів і має судинозвужувальну дію) в тромбоцитах. Аторвастатин. Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метил-глутарил-коензиму А у мевалонат, що є попередником стеролів, зокрема холестерину. Аторвастатин знижує рівень холестерину в плазмі крові та концентрації ліпопротеїнів у сироватці крові шляхом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази. Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидил-карбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кінзаза II). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 26.08.2016. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також 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. World Heart Federation — Всесвітня федерація серця.

1. Yusuf S. et al. Lancet. 2015 Jul 25;386(9991):399–402. 2. Castellano J.M. et al. Int J Cardiol 2015; 201 (S1):S8–S14. 3. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триномія®. 5. Kolte D. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2016 Sep 22:1–10. 6. Becerra V. et al. BMJ Open. 2015 May 9;5(5):e007111.

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



Американські настанови щодо контролю вмісту холестерину в крові

Атеросклероз є значним фактором розвитку серцево-судинних захворювань, показники смертності від яких в Україні найгірші в Європі. 3-поміж важливих шляхів подолання цієї проблеми – впровадження у клінічну практику найновіших підходів до профілактики та лікування атеросклерозу, які суттєво підвищують шанси пацієнтів на виживання. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (ACC/АНА, 2018) щодо контролю вмісту холестерину (ХС) у крові.

Керівництво створене з метою висвітлення питань практичного ведення пацієнтів із високим вмістом ХС у крові та пов'язаних із цим розладів. Настанова 2018 р. являє собою результат повного перегляду рекомендацій ACC/АНА 2013 р. щодо лікування хворих із високим рівнем ХС у крові для зменшення ризику розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ) у дорослих.

Зниження ризику АСССЗ завдяки контролю рівня ХС у крові: 10 ключових положень

1. Для всіх пацієнтів: слід наголошувати на необхідності ведення здорового способу життя.

Здоровий спосіб життя знижує ризик АСССЗ незалежно від віку. У молодих людей він може зменшити вплив факторів ризику і є основою для зниження ймовірності появи АСССЗ. У віці від 20 до 39 років оцінка вірогідності виникнення АСССЗ протягом життя полегшує обговорення цього питання між лікарем і пацієнтом (див. положення 6) та сприяє докладанню значних зусиль щодо підтримання здорового способу життя.

2. Пацієнтам із клінічними проявами АСССЗ необхідно призначати високоінтенсивну терапію статинами (або у максимально допустимих дозах) для зниження рівня ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Чим більшого зниження ХС ЛПНЩ дозволяє досягти терапія статинами, тим значнішим є зменшення ризику. Слід використовувати статин у максимально переносимій дозі для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

3. Для хворих із дуже високим ризиком АСССЗ слід розглядати можливість додавання нестатинних засобів до терапії статинами для досягнення порогової концентрації ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л (70 мг/дл).

Дуже високий ризик означає декілька випадків великих АССС-подій або одну велику АССС-подію з кількома умовами високого ризику. Якщо рівень ХС ЛПНЩ залишається $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл), слід додати інгібітор PCSK9, хоча довгострокову безпеку (>3 років) при цьому не визначено, а ефективність витрат (з урахуванням вартості у 2018 р.) низька.

4. У пацієнтів із тяжкою первинною гіперхолестеринемією (рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л, або ≥ 190 мг/дл) і невідомим 10-річним ризиком АСССЗ слід розпочинати високоінтенсивну терапію статинами без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ.

Якщо рівень ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), доцільно додати езетиміб. Якщо рівень ХС ЛПНЩ при терапії статинами та езетимібом все ще $\geq 2,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), і у пацієнта наявні численні фактори, що збільшують ризик АСССЗ, можна розглянути призначення інгібітора PCSK9, хоча довгострокову безпеку (>3 років) не визначено, а ефективність витрат (з урахуванням вартості у 2018 р.) низька.

5. В осіб віком 40-75 років із цукровим діабетом (ЦД) і ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) слід розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ.

У хворих на ЦД, які мають підвищений ризик АСССЗ, особливо за наявності численних чинників ризику, або якщо вік пацієнта від 50 до 75 років, доцільно використовувати високоінтенсивну терапію статинами для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$.

6. Перед початком терапії статинами лікар має обговорювати можливий ризик із пацієнтами віком 40-75 років, які після оцінки їхнього стану потребують первинної профілактики АСССЗ.

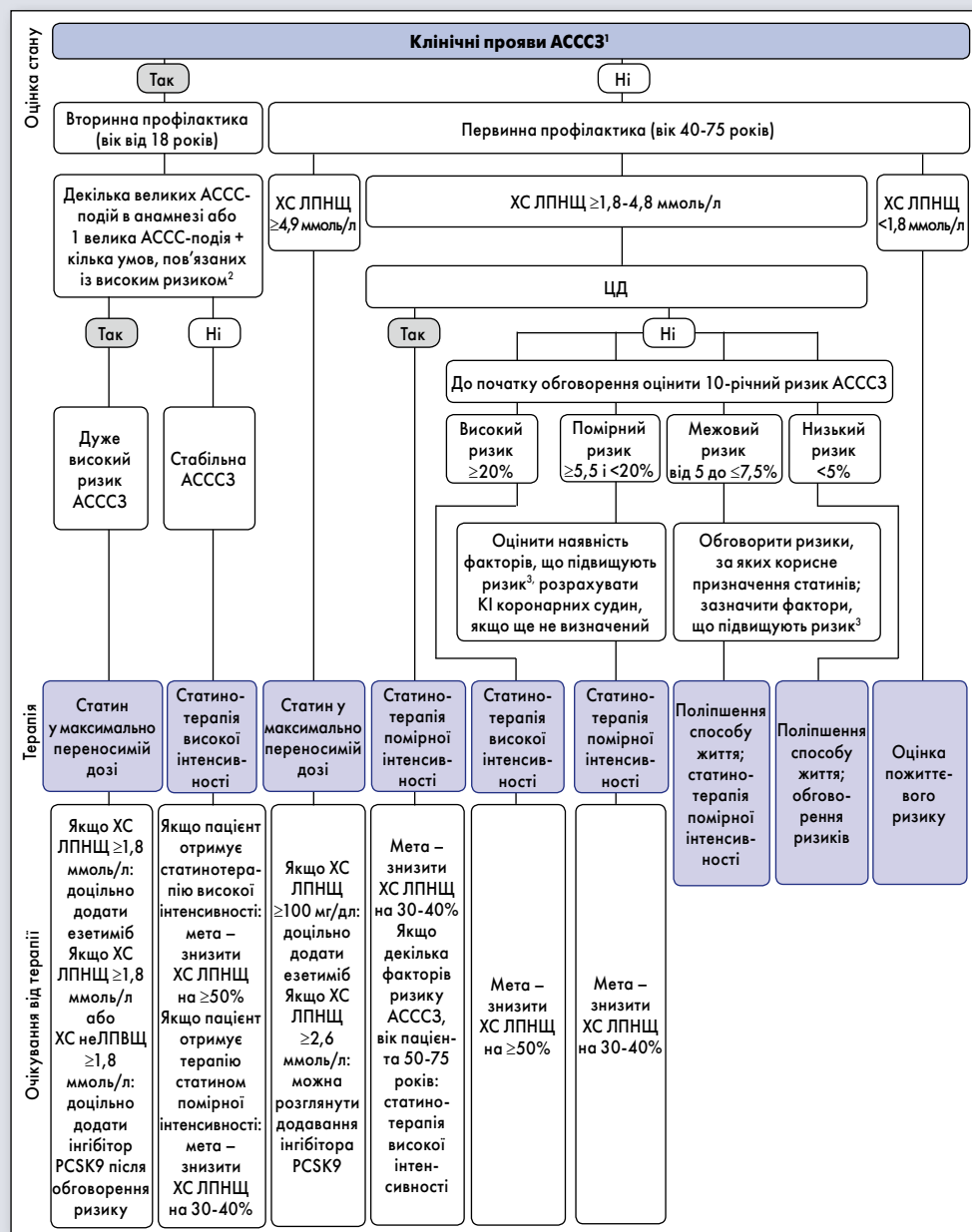


Рисунок. Алгоритм первинної та вторинної профілактики АСССЗ на основі настанов щодо контролю вмісту холестерину в крові (ACC/АНА, 2018)

Примітки: ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; PCSK9 – пропротеїновий конвертаза субтилізін/кексин типу 9.¹ Клінічні прояви АСССЗ: гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, стабільна/нестабільна стенокардія або реваскуляризація коронарних/інших артерій, інсульт, транзиторна ішемічна атака або захворювання периферичних артерій (ЗПА), зокрема аневризми аорти; усе атеросклеротичного походження.² Великі АССС-події: нещодавно перенесений ГКС, ІМ в анамнезі, ішемічний інсульт в анамнезі, симптоматичне ЗПА; умови високого ризику: вік ≥ 65 років, сімейна гетерозиготна гіперхолестеринемія, серцева недостатність в анамнезі, попередній аортокоронарний або черевний коронарний втручання, ЦД, гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, поточне куріння, постійно підвищений рівень ХС ЛПНЩ (≥ 100 мг/дл, або 2,6 ммоль/л).³ Фактори, що підвищують ризик АСССЗ: сімейний анамнез ранньої патології, постійно підвищений рівень ХС ЛПНЩ (≥ 160 мг/дл, або 4,1 ммоль/л), хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром; стани, специфічні для жінок (пreeклампсія, передчасна менопауза); запальні захворювання (псоріаз, ревматоїдний артрит або інфекція ВІЛ); належність до етнічної групи (південноазійське походження) з певним співвідношенням ліпідів/біомаркерів; постійно підвищений вміст тригліцеридів (≥ 175 мг/дл, або 1,97 ммоль/л); за наявності показників: високочутливого С-реактивного білка $\geq 2,0$ мг/л, ліпопротеїну (а) ≥ 125 ммоль/л (≥ 50 мг/дл), аполіпопротеїну В ≥ 130 мг/дл (або 3,4 ммоль/л), особливо за вищих рівнів ліпопротеїну (а), кістково-плечового індексу $< 0,9$. Адаптовано за Grundy et al., 2018.

Таблиця. Статини високої, помірної, низької інтенсивності та їхні терапевтичні дози¹

	Статини високої інтенсивності	Статини помірної інтенсивності	Статини низької інтенсивності
Зниження рівня ХС ЛПНЩ ²	$\geq 50\%$	30-49%	$< 30\%$
Аторвастатин (40 мг ³) 80 мг Розувастатин 20 мг (40 мг)		Аторвастатин 10 мг (20 мг) Розувастатин 5 мг (10 мг) Симвастатин 20-40 мг ⁴	Симвастатин 10 мг
Статини	–	Правастатин 40 мг (80 мг) Ловастатин 40 мг (80 мг) Флувастатин XL 80 мг Флувастатин 40 мг 2 р/добу Пітавастатин 1-4 мг	Правастатин 10-20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 20-40 мг

Примітки: XL – тривале вивільнення.¹ Частки скорочення визначені за даними великих груп населення. Індивідуальні відповіді на терапію статинами варіювали в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) і можуть змінюватися у клінічній практиці.² Зниження вмісту ХС ЛПНЩ, якого слід очікувати за використанням вказаних дозувань.³ Докази тільки за результатами одного РКД (IDEAL): низький титрування, якщо аторвастатин у дозі 80 мг не переноситься.⁴ Незважаючи на те що симвастатин по 80 мг був оцінений у РКД, початкова доза симвастатину 80 мг (або титрування до 80 мг) не рекомендована FDA через підвищений ризик міопатії, зокрема рабдоміолізу. Частку зниження вмісту ХС ЛПНЩ при первинній фармакотерапії статинами, що використовуються у клінічній практиці (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), оцінювали за зниженням медіани рівня ХС ЛПНЩ із бази даних VOYAGER. Зниження вмісту ХС ЛПНЩ при прийманні інших статинів (флувастатин, ловастатин, пітавастатин, правастатин) ідентифікували відповідно до затвердженої FDA інформації щодо застосування у дорослих пацієнтів із гіперліпідемією, первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією. Жирний шрифт вказує на конкретні статини і дози, які оцінювали в РКД і метааналізі 2010 р. (Cholesterol Treatment Trialists'). В усіх цих РКД було продемонстроване зниження частоти великих серцево-судинних подій. Адаптовано за Grundy et al., 2018.

Обговорення має включати інформування про: основні фактори ризику (наприклад, куріння, підвищений артеріальний тиск, рівень ХС ЛПНЩ, вміст глікованого гемоглобіну за показанням, розрахований 10-річний ризик АСССЗ); наявність факторів, що підвищують ризик (див. положення 8); переваги здорового способу життя та терапії статинами; можливі несприятливі ефекти та взаємодію ліків; витрати на лікування; уподобання пацієнтів при спільному прийнятті рішень.

7. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) при 10-річному ризикі АСССЗ $\geq 7,5\%$ слід розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності без розрахунку 10-річного ризику АСССЗ, якщо це рішення погоджене із хворими.

Наявність факторів, що підвищують ризик, свідчить на користь призначення терапії статинами (див. положення 8). Якщо ризик не визначено, слід розглянути можливість розрахування кальцієвого індексу (КІ) коронарних судин методом сканування (див. положення 9). Якщо показані статини, слід знижувати рівень ХС ЛПНЩ на $\geq 30\%$, а якщо 10-річний ризик становить $\geq 20\%$ – на $\geq 50\%$.

8. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із 10-річним ризиком від 7,5 до 19,9% наявність факторів, що підвищують ймовірність появи АСССЗ, свідчить на користь початку терапії статинами (див. положення 7).

Фактори, що підвищують ризик: сімейний анамнез ранньої АСССЗ; постійно високий рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л (≥ 160 мг/дл); метаболічний синдром; хронічне захворювання нирок; анамнез пreeклампсії або передчасної менопаузи (вік < 40 років); хронічні запальні розлади (ревматоїдний артрит, псоріаз або хронічна інфекція ВІЛ); належність до етнічних груп високого ризику (наприклад, народи Південної Азії); стійке підвищення вмісту тригліцеридів $\geq 1,97$ ммоль/л (≥ 175 мг/дл); рівень аполіпопротеїну В $\geq 3,4$ ммоль/л (≥ 130 мг/дл), високочутливого С-реактивного білка $\geq 2,0$ мг/л, кістково-плечового індексу $< 0,9$ і рівень ліпопротеїну (а) ≥ 125 ммоль/л (≥ 50 мг/дл), особливо за вищих показників. Ці фактори можуть свідчити на користь терапії статинами у пацієнтів із 10-річним ризиком 5-7,5%.

9. У пацієнтів віком 40-75 років без ЦД із рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8-4,9$ ммоль/л ($\geq 70-189$ мг/дл) при 10-річному ризикі АСССЗ $\geq 7,5-19,9\%$ слід розглядати вимірювання кальцієвого індексу (КІ) коронарних судин, якщо рішення про терапію статинами є невизначеним.

Якщо КІ коронарних судин дорівнює нулю, лікування статинами можна призупинити або відстрочити, за винятком тих пацієнтів, що курять, мають ЦД і серйозний сімейний анамнез ранньої АСССЗ. КІ від 1 до 99 свідчить на користь терапії статинами, особливо у пацієнтів віком від 55 років. Для будь-якого пацієнта з КІ ≥ 100 за шкалою Агатстона показана терапія статинами, якщо інше не визначено внаслідок обговорення ризику лікарем і пацієнтом.

10. Через 4-12 тижнів після початку прийому статину (або коригування дози) слід оцінити прихильність пацієнта до лікування, ефективність ліпід-знижувального препарату, зміни способу життя, повторно виміряти вміст ліпідів. За потреби повторювати кожні 3-12 місяців.

Ефективність статинотерапії (відповідь) та змін способу життя слід визначати як частку зниження вмісту ХС ЛПНЩ порівняно з базовим рівнем. Пацієнтам з АСССЗ із дуже високим ризиком необхідність додавання нестатинного препарату визначають пороговим рівнем вмісту ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л (≥ 70 мг/дл) на тлі терапії статинами у максимальних дозах (див. положення 3).

На рисунку зображено алгоритм первинної та вторинної профілактики АСССЗ, створений на основі широкого огляду настанов щодо контролю вмісту ХС у крові (ACC/АНА, 2018).

Таблиця містить перелік статинів високої, помірної та низької інтенсивності, а також їхні терапевтичні дози.

Підготувала **Наталія Купко**

З оригінальним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.acc.org

Серцеві аритмії при ішемічній хворобі серця

До вашої уваги представлено огляд національних клінічних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевими аритміями, створених Шотландською міжуніверситетською мережею з розробки клінічних керівництв (SIGN, 2018). Розглянуто методи, спрямовані на запобігання раптовій серцевій смерті (РСС) внаслідок аритмій. Крім того, наведено деякі етіологічні чинники, фактори ризику (ФР) та сучасні напрями ведення осіб з аритміями, асоційованими із зупинкою серця, гострим коронарним синдромом (ГКС), хронічною ІХС, дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

Аритмії, асоційовані з зупинкою серця

ІХС є причиною приблизно 70% випадків РСС, що є первинним результатом як для пацієнтів без розпізнаної заздалегідь ІХС, так і для тих, у кого ІХС діагностовано. Причому в обох випадках вона пов'язана з однаковими ФР, такими як цукровий діабет (ЦД), гіпертензія і гіпертрофія ЛШ, гіперліпідемія, дієтичні фактори, надмірне вживання алкоголю, гіподинамія та куріння.

Зусилля, спрямовані на запобігання РСС, мають включати:

- корекцію ФР в осіб, які мають високий ризик розвитку ІХС;
- заходи щодо зміцнення здоров'я та заохочення до фізичної активності середньої інтенсивності у загальній популяції.

Аритмії, асоційовані з ГКС Фібриляція передсердь

Нові випадки фібриляції передсердь (ФП) трапляються у 7-10% осіб із ГКС, які отримували тромболітичну терапію. У більшості цих пацієнтів синусовий ритм буде підтримуватися на момент виписки незалежно від курсу лікування. При ГКС ФП зустрічається частіше в осіб старшого віку, хворих зі значними порушеннями гемодинаміки за класифікацією Кілліпа та з дисфункцією ЛШ. ФП є незалежним фактором ризику смерті та підвищеного ризику розвитку інсульту.

Рецидиви ФП спостерігаються орієнтовно у 20% пацієнтів. Не з'ясовано, чи доцільно використовувати профілактичну антиаритмічну терапію пацієнтам із ГКС, у яких після перенесеного ФП відновився синусовий ритм.

Антиаритмічна фармакотерапія/кардіоверсія. Нині накопичено певні докази щодо користі застосування аміодарону у пацієнтів із ФП внаслідок ГКС. У рандомізованому дослідженні було показано, що ефективність аміодарону для відновлення синусового ритму є порівнянною з ефективністю дигоксину.

Безпека препаратів класу ІС та їхня ефективність для лікування ФП у пацієнтів із ГКС потребують перевірки у масштабних випробуваннях.

Було показано, що флекаїніди асоціювалися з підвищеною смертністю у осіб із частими шлуночковими екстрасистоліями та дисфункцією ЛШ унаслідок ГКС. Ефективність пропafenону в контексті лікування ГКС не досліджували.

Брадикардія

Не виявлено публікацій щодо рандомізованих випробувань, присвячених порівнянню різних стратегій ведення пацієнтів із порушеннями провідності внаслідок ГКС. Усі рекомендації базуються на попередніх консенсусних настановах та експертних висновках щодо досліджень серії випадків, деякі з них було описано до рутинного використання реперфузії.

Синусова брадикардія (<40 уд./хв) зустрічається приблизно у 28% пацієнтів із ГКС під час або відразу після первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Якщо вона є безсимптомною і переноситься без порушень гемодинаміки, потреби в лікуванні немає. У разі симптоматичної брадикардії зазвичай ефективне застосування атропіну, а також припинення прийому препаратів, що уповільнюють серцевий ритм. Атріовентрикулярна блокада високого ступеня зустрічається у 5-10% хворих на ГКС з елевацією сегмента ST; у пацієнтів із кардіогенним шоком — частіше.

Пацієнтам із симптоматичною брадикардією / порушенням провідності слід припинити терапію, яка провокує брадикардію (наприклад, прийом β-блокаторів, дигоксину, верапамілу).

Шлуночкові аритмії

Стійкі шлуночкові аритмії — шлуночкова тахікардія та/або шлуночкова фібриляція — зустрічаються у 20% осіб із ГКС. У госпіталізованих пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST найпоширенішою стійкою шлуночковою аритмією є первинна шлуночкова фібриляція, яка виникає у 3-5% випадків протягом перших декількох годин після початку інфаркту (у 75% із них упродовж першої години).

Рання (<48 годин) постінфарктна первинна шлуночкова фібриляція пов'язана з підвищеною внутрішньолікарняною смертністю. Але пацієнти, які вижили, на момент виписки зі стаціонара мають результат, аналогічний такому у хворих без первинної шлуночкової фібриляції.

Профілактика вентрикулярних аритмій і раптової смерті

Хоча накопичено чимало даних про переваги препаратів стосовно виживаності після ГКС, первинним результатом є зазвичай загальна смертність, а вторинним — РСС, або ж застосовується субаналіз. Головні докази щодо користі від лікування накопичено для стратегій, які сприяють зниженню загальної смертності, частково за рахунок зменшення раптової смерті, а саме для реперфузії, терапії β-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та статинами.

Вплив **антиаритмічних препаратів** (аміодарон, лідокаїн) на загальну смертність незначний. Проте доведено, що вони сприяють значному зниженню смертності, спричиненої аритміями, у пацієнтів із ГКС.

Немає чітких доказів того, що збільшення застосування **жирних кислот омега-3** запропоноване як захисний елемент. Але споживання жирної риби у вигляді дієтичної добавки зменшує ризик серцево-судинних захворювань. У метааналізі, де вивчали вплив жирних кислот омега-3 на профілактику ГКС у пацієнтів з ІХС, переваги спостерігалися лише у тих, які отримували субоптимальне медичне лікування. Поточні дієтичні рекомендації передбачають споживання 140 г порції риби двічі на тиждень.

Чітких доказів на користь того, що збільшення споживання жирів омега-3 (які вважаються захисними елементами при споживанні жирної риби) у вигляді харчових добавок сприяє зменшенню ризику серцево-судинних захворювань, немає. Метааналіз результатів рандомізованих клінічних випробувань, у яких вивчали вплив жирних кислот омега-3 на профілактику РСС в осіб із ССЗ, показав переваги лише для пацієнтів, які отримували субоптимальне лікування.

Також наявні певні дані щодо використання **антагоністів альдостеронових рецепторів** у таких пацієнтів. Результати дослідження EPHEsus (Pitt et al., 2003) за участю пацієнтів із гострим ІМ, дисфункцією ЛШ (фракція викиду [ФВ] ≤40%) та серцевою недостатністю (СН) або ЦД показали, що антагоніст альдостеронових рецепторів еплеренон сприяє відносному зниженню раптової смерті на 21%, загальної смертності — на 15% порівняно із плацебо. Разом із цим, серед хворих, що приймали еплеренон, спостерігалось певне зростання частоти серйозної гіперкаліємії: вміст калію у сироватці крові >6,0 ммоль/л (5,5 проти 3,9% у групі плацебо).

Таким чином, пацієнти, які нещодавно перенесли ІМ та демонструють ФВ ЛШ ≤40% або страждають на ЦД і мають клінічні ознаки СН, повинні отримувати еплеренон, якщо у них немає протипоказань через наявність ниркової недостатності (хронічна хвороба нирок, стадія ≥4-5) та/або підвищеної сироваткової концентрації калію >5,0 ммоль/л.

Профілактика шлуночкових аритмій і раптової смерті. У всіх пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST слід проаналізувати функцію ЛШ для стратифікації ризику принаймні за шість тижнів після гострої події. Неінвазивну оцінку вірогідності розвитку шлуночкових аритмій поза функцією ЛШ може бути розглянуто, але не рекомендовано. Інвазивні електрофізіологічні дослідження не рекомендовані у плановому порядку хворим після ГКС.

Аритмії, пов'язані з хронічною ІХС та дисфункцією ЛШ Миготлива аритмія

ФП характеризується відсутністю узгодженої електричної активності передсердь. Це призводить до втрати скоординованої передсердної контракції та нерегулярних шлуночкових реакцій, опосередкованих атріовентрикулярною вузловою (АВ) провідністю. У таких пацієнтів це зумовлює стаз крові в неконтрактильних передсердях і подальший ризик розвитку тромбоемболічного інсульту, мінливої

симптоматики серцебиття і задишки, пов'язаної з нерегулярним і часто пришвидшеним шлуночковим ритмом.

ФП являє собою значне навантаження на здоров'я та асоційована з істотним підвищенням ризику інсульту й раптової смерті. Незважаючи на те що ФП є частим ускладненням ІХС, більшість досліджень щодо тактики лікування даного розладу охоплюють також пацієнтів із ФП, зумовленою іншими причинами, зокрема захворюванням клапанів серця та гіпертензією. Це ускладнює створення доказової бази для терапії хворих із пароксизмами ФП, що викликані ІХС.

Антиаритмічна терапія. Аміодарон і соталол ефективно запобігають рецидиву ФП. За даними масштабного рандомізованого подвійного сліпого дослідження за участю 665 пацієнтів, аміодарон і соталол були однаково ефективними щодо відновлення синусового ритму, але аміодарон перевершував соталол у запобіганні рецидиву ФП (Singh B.N. et al., 2005).

Слід розглянути можливість призначення аміодарону, якщо необхідна профілактика рецидиву ФП. У хворих, в яких прийом препарату дозволяє успішно контролювати прояви аритмії, необхідно титрувати дозу до найменшої ефективної. Пацієнти, які приймають аміодарон, повинні контролювати функцію щитоподібної залози та печінки на початку дослідження та кожні 6 місяців надалі. Перед початком терапії слід провести рентгенографічне дослідження грудної клітки. В осіб із проявами кашлю чи задишки під час прийому аміодарону варто оцінювати респіраторну функцію та інформувати їх щодо можливих побічних ефектів.

Дронедарон слід розглядати як засіб для запобігання рецидиву ФП у пацієнтів, що не досягли контролю при терапії аміодароном або соталолом чи не переносять ці препарати, а також які не мають систолічної дисфункції ЛШ або СН. Хворим, які приймають дронедарон, слід проводити електрокардіографію (ЕКГ) принаймні кожні шість місяців, щоб виключити постійну ФП. У пацієнтів, котрі застосовують цей препарат, потрібно контролювати функцію печінки до початку лікування, через тиждень, через місяць, шомісяця протягом півроку, через 9 і 12 місяців і періодично надалі. Стан хворих, які приймають дронедарон, слід оцінювати на наявність ознак СН, рекомендувати їм повідомляти про такі симптоми, а також контролювати їх на предмет розвитку систолічної дисфункції ЛШ.

Шлуночкові аритмії. Імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (ІКД), серцева ресинхронізаційна терапія з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (СРТ-Д) або кардіостимулятором (СРТ-К) рекомендовані як варіанти лікування пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ ≤35% (таблиця). Пацієнтам, які отримують СРТ та/або ІКД, слід провести попереднє консультування, зокрема обговорити з ними можливі технічні проблеми та дезактивацію пристрою.

Рекомендована терапія

- I клас** – блокатори швидких натрієвих каналів клітинної мембрани (мембраностабілізуювальні засоби):
А – подовжувачі рефрактерного періоду (хінідин, прокаїнамід, аймалін)
В – скорочувачі рефрактерного періоду (лідокаїн, тримекалін, мексилетин)
С – препарати, що мало впливають на рефрактерний період (пропафенон, морацизин, етацизин, флекаїнід)
II клас – блокатори β-адренорецепторів (пропранолол, атенолол, бісопролол, метопролол, соталол тощо)
III клас – блокатори калієвих каналів (аміодарон, соталол, бретилію тозилат)
IV клас – блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем)

Аміодарон/β-блокатори. Ці лікарські засоби, зокрема соталол, сприяють зниженню частоти ФП після операції аортокоронарного шунтування (АКШ). Зниження потенційного відносного ризику розвитку ФП при терапії аміодароном становить 46%, а β-блокаторами — 35%. Аміодарон можна застосовувати, коли профілактика ФП і шлуночкових аритмій показана після операції АКШ. Розпочату перед операцією терапію β-блокаторами слід відновити, як тільки це стане безпечним після втручання.

Блокатори кальцієвих каналів. Дана група препаратів, наприклад верапаміл і дилтіазем, є ефективними для зниження частоти серцевих скорочень після операції, а дигідропіридини — ні. Верапаміл і дилтіазем можуть бути використані для профілактики ФП після операції АКШ. **Дигоксин.** Препарат не знижує частоту ФП після операції АКШ. Відповідно, його не слід використовувати для профілактики ФП після операції АКШ.

Глюкоза, інсулін, калій. Режим глюкоза + інсулін + калій не слід використовувати для профілактики ФП після операції АКШ.

Підготувала **Наталія Поваляшко**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.sign.ac.uk

Хронічна серцева недостатність у дорослих: діагностика та лікування

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є значною медико-соціальною проблемою як у світі загалом, так і в Україні зокрема. Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні даної патології, її клінічний прогноз залишається незадовільним. Представляємо вашій увазі настанови Національного інституту здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE), опубліковані 2018 р. Даний матеріал допоможе лікареві-практику скласти чіткі алгоритми обстеження й терапії пацієнтів із ХСН, враховуючи індивідуальну переносимість тих чи інших лікарських засобів, деякі коморбідні стани.

Діагностика серцевої недостатності

Початковим етапом діагностики серцевої недостатності (СН) є ретельний збір скарг, анамнезу та проведення клінічного обстеження пацієнта (рис. 1). Необхідно виконати аналіз на N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду В-типу (NT-proBNP) у пацієнтів із підозрою на СН. Оскільки дуже високі рівні NT-proBNP означають несприятливий прогноз, варто невідкладно направляти осіб із можливою СН та рівнем NT-proBNP >2000 нг/л (236 пмоль/л) до спеціаліста та для проведення ехокардіографії (ЕхоКГ) протягом максимум два тижні, в межах 400–2000 нг/л (47–236 пмоль/л) — шість тижнів.

Потрібно враховувати, що:

- рівень NT-proBNP <400 нг/л (47 пмоль/л) у пацієнта, який раніше не проходив лікування, практично виключає діагноз СН;
- концентрація NT-proBNP у сироватці крові не дозволяє розрізнити СН зі зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ);
- вміст NT-proBNP у крові може бути меншим при ожирінні, у пацієнтів африканського та карибського походження, а також тих, які попередньо отримували лікування діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β-блокаторами (ББ), блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) або антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР);
- високий рівень NT-proBNP може мати інші причини, окрім СН, серед яких вік від 70 років, гіпертрофія ЛШ, ішемія, тахікардія, перевантаження правого шлуночка, гіпоксія, зокрема при легеневій емболії, ниркова дисфункція, сепсис, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, цироз печінки.

У пацієнтів із вмістом NT-proBNP <400 нг/л слід розглянути інші можливі причини симптомів СН.

Для виключення значущої патології клапанів серця, оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ та виявлення внутрішніх шунтів необхідно виконати трансторакальну ЕхоКГ. Також слід розглянути можливість застосування інших методів візуалізації серця — радіонуклідної ангіографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ), черезстраховідної ЕхоКГ, якщо трансторакальна ЕхоКГ не забезпечує якісної візуалізації. Виконати електрокардіографію (ЕКГ) та розглянути доцільність інших діагностичних тестів варто з метою виявлення можливих коморбідних станів та/або альтернативних причин проявів СН.

Лікування СН зі зниженою ФВ

Терапія першої лінії

Потрібно призначати іАПФ та ББ із переліку рекомендованих для пацієнтів із СН. Вирішувати, з якого препарату розпочинати лікування, варто з урахуванням клінічної ситуації (рис. 2).

Інгібітори АПФ. Не слід призначати іАПФ, якщо є підозра на гемодинамічно значущу патологію

клапанів серця, доки вона не буде належним чином оцінена спеціалістом. Терапію іАПФ необхідно розпочинати з низької дози, підвищувати з інтервалами (наприклад два тижні), доки не буде досягнуто цільової або максимально переносимої дози. Важливо контролювати рівень натрію і калію у крові, а також функцію нирок та артеріальний тиск (АТ) до й через 1–2 тижні після початку прийому іАПФ та надалі після кожного підвищення дози. Коли буде досягнуто цільової або максимально переносимої дози іАПФ, слід оцінювати вищезазначені параметри та переглядати потребу в терапії щомісяця протягом перших трьох місяців лікування, згодом — принаймні кожні півроку, а також щоразу, якщо стан пацієнта погіршується.

Альтернативна терапія, якщо пацієнт не переносить іАПФ. Якщо пацієнт із СН зі зниженою ФВ демонструє непереносимість побічних ефектів блокади АПФ, слід призначити блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) з переліку рекомендованих для лікування СН. Як і при терапії іАПФ, варто контролювати рівень натрію і калію у крові, а також функцію нирок, АТ до та після початку приймання БРА й після кожного підвищення дози. Коли буде досягнуто цільової або максимально переносимої дози БРА, доцільно аналізувати вищезазначені параметри та переглядати потребу в терапії щомісяця протягом перших трьох місяців лікування, надалі — двічі на рік, а також у разі погіршення стану пацієнта.

Якщо пацієнт із СН зі зниженою ФВ ЛШ не переносить ані іАПФ, ані БРА, варто порадитися

зі спеціалістом в області СН та розглянути можливість призначення гідралазину в комбінації з нітратом.

Бета-адреноблокатори. Не слід відмовлятися від призначення ББ лише через похилий вік пацієнта, наявність у нього захворювання периферійних судин, еректильної дисфункції, цукрового діабету, інтерстиціального або хронічного обструктивного захворювання легень. Застосовуючи дану групу препаратів, доцільно керуватися принципом «стартуй низько, продовжуй повільно». Рекомендовано контролювати частоту серцевих скорочень, АТ і клінічний стан хворого після кожного підвищення дози. Стабільних пацієнтів, які вже приймають ББ для лікування коморбідних станів (таких як стенокардія або артеріальна гіпертензія), слід переводити на ББ, схвалений для терапії СН зі зниженою ФВ ЛШ.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Пацієнтам із СН зі зниженою ФВ, у яких зберігаються симптоми, рекомендовано призначити АМР на додачу до іАПФ (або БРА) та ББ. Варто контролювати рівень натрію/калію у крові, а також функцію нирок і АТ до та після початку прийому АМР, а надалі — після кожного підвищення дози. Щойно буде досягнуто цільової або максимально переносимої дози АМР, слід оцінювати вищезазначені параметри та переглядати потребу в терапії щомісяця впродовж перших трьох місяців лікування, згодом — принаймні два рази на рік, а також щоразу, як стан пацієнта погіршується.

Специфічні засоби терапії

Івабрадин. Препарат рекомендований як опція для лікування пацієнтів із ХСН за наступних умов:

- стабільний стан, систолічна дисфункція, функціональний клас (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НЮНА) II–IV;
- синусовий ритм із ЧСС ≥75 уд./хв;
- стандартна терапія, яка включає ББ, іАПФ та АМР, або якщо ББ протипоказані чи погано переносяться;
- ФВ ЛШ <35%.

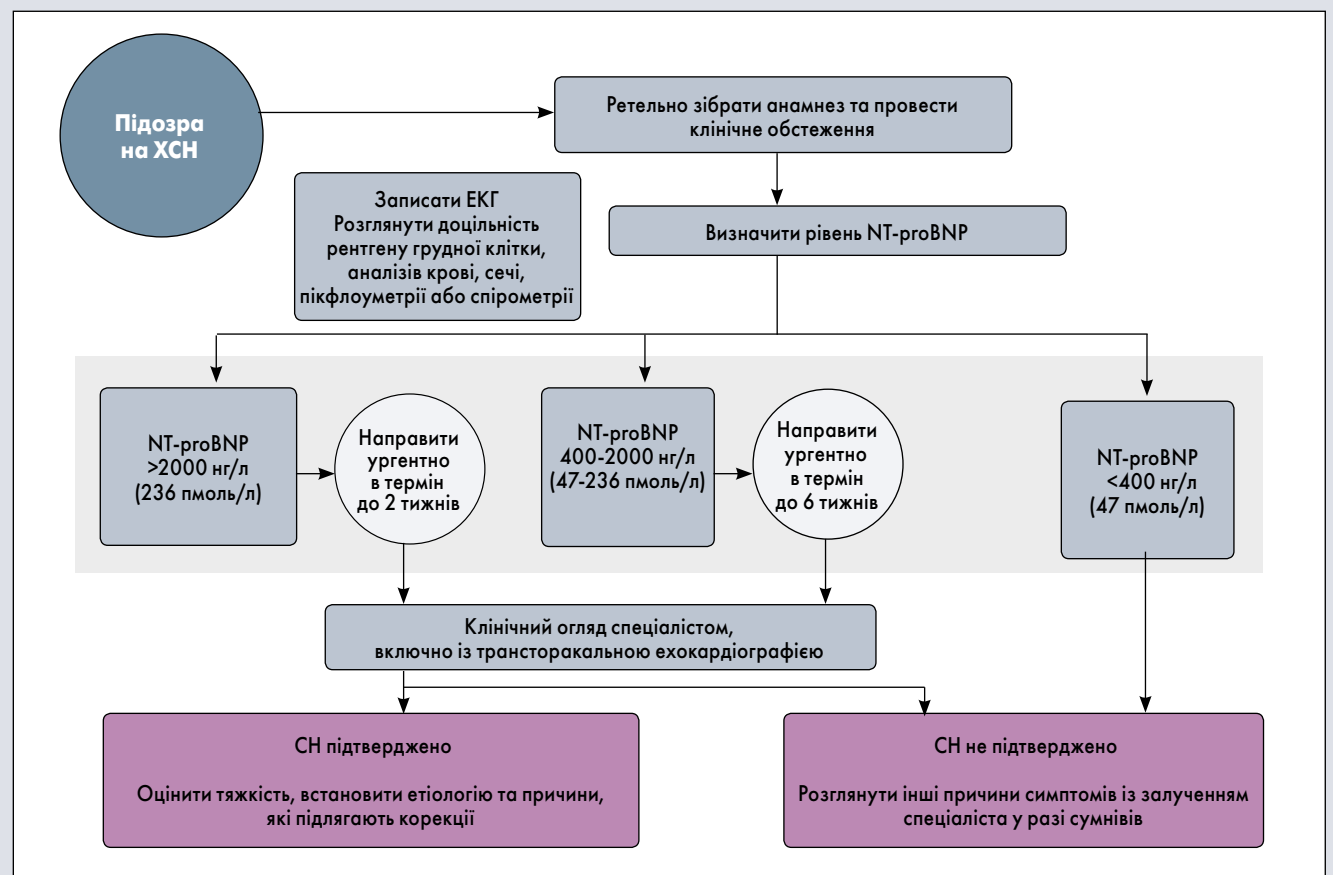


Рис. 1. Діагностика ХСН

Терапію івабрадином можна розпочинати лише після періоду стабілізації протягом чотирьох тижнів на оптимальній стандартній терапії іАПФ, ББ та АМР.

Сакубітрил валсартан. Лікарський засіб рекомендований для лікування симптоматичної ХСН зі зниженою ФВ у пацієнтів із:

- ФК за NYHA II-IV;
- ФВ ЛШ $\leq 35\%$;
- тих, хто вже приймає стабільні дози іАПФ або БРА.

Гідралазин у комбінації з нітратом. Варто порадитися зі спеціалістом та розглянути доцільність призначення гідралазину в комбінації з нітратом (особливо якщо пацієнт африканського чи карибського походження та має СН зі зниженою ФВ із ФК за NYHA III-IV).

Дигоксин. Препарат рекомендований при погіршенні перебігу або тяжкій СН зі зниженою ФВ ЛШ попри терапію першої лінії. Перед призначенням слід порадитися з фахівцем. Не варто використовувати рутинне моніторування концентрації дигоксину в плазмі крові. Натомість визначення концентрації дигоксину в період від 8 до 12 год після прийому останньої дози може бути корисним для підтвердження дигіталісної інтоксикації або ухиляння пацієнта від виконання лікарських призначень. Результати аналізу доцільно оцінювати в сукупності з клінічними даними, оскільки дигоксин буває токсичним навіть у межах терапевтичних доз.

Лікування СН зі зниженою ФВ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Якщо швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить ≥ 30 мл/хв/1,72 м², рекомендовано терапію першої лінії всім пацієнтам із СН зі зниженою ФВ. Коли ж розрахована ШКФ < 45 мл/хв/1,72 м², доцільно застосовувати менші дози препаратів та/або сповільнювати темпи титрації. При ШКФ < 30 мл/хв/1,72 м² слід залучити нефролога до прийняття рішень щодо лікування.

У пацієнтів із СН та зниженою функцією нирок слід ретельніше контролювати відповідь на підвищення доз іАПФ, ББ, АМР зважаючи на підвищений ризик розвитку гіперкаліємії.

Інше лікування незалежно від типу СН

Діуретики

Діуретики слід рутинно призначати для полегшення симптомів застою та затримки рідини у пацієнтів

Таблиця. Показання для імплантованих пристроїв у пацієнтів із СН залежно від тривалості інтервалу QRS та стану провідної системи серця				
Функціональний клас за NYHA				
Інтервал QRS	I	II	III	IV
< 120 мс	ICD показаний за наявності високого ризику раптової серцевої смерті			ICD та CRT не показані
120-149 мс без блокади ЛН ПГ	ICD	ICD	ICD	CRT-P
120-149 мс із блокадою ЛН ПГ	ICD	CRT-D	CRT-P або CRT-D	CRT-P
≥ 150 мс з/без блокади ЛН ПГ	CRT-D	CRT-D	CRT-P або CRT-D	CRT-P
Примітка: ЛН ПГ – ліва ніжка пучка Гіса.				

із СН, індивідуально підбираючи дозу. В осіб із СН зі збереженою ФВ потрібно розпочинати діуретичну терапію з низької або помірної дози петльового діуретика (наприклад, < 80 мг/добу фуросеміду). Пацієнти, які не відповідають на лікування, потребують консультації спеціаліста.

Блокатори кальцієвих каналів

Варто уникати призначення верапамілу, дилтіазему та дигідропіридинових препаратів короткої дії пацієнтам, які мають СН зі зниженою ФВ ЛШ.

Аміодарон

Рішення про призначення аміодарону з метою лікування порушень серцевого ритму в пацієнтів із СН слід приймати за участю фахівця-аритмолога. Потребу в аміодароні переглядають кожні шість місяців. На повторних візитах варто оцінювати профіль побічних ефектів, призначати тести на функцію печінки та щитоподібної залози.

Антикоагулянти

У пацієнтів із СН та фібриляцією передсердь слід розглядати доцільність призначення антикоагулянтів з метою профілактики кардіоемболічного інсульту, керуючись відповідними рекомендаціями з цього виду аритмії.

В осіб із СН та синусовим ритмом варто розглядати доцільність призначення антикоагулянтів у тих випадках, коли є анамнестичні дані про перенесені тромбоемболічні події, наявні аневризми ЛШ або внутрішньосерцеві тромби. Призначаючи оральні антикоагулянти, слід враховувати вплив функції нирок та печінки на фармакокінетику цього класу препаратів.

Корекція способу життя

Обмеження солі та рідини. Не слід рутинно рекомендувати пацієнтам із СН обмежити вживання солі

або рідини. Доцільно уточнити об'єми їхнього споживання і за потреби порадити наступне:

- обмежити вживання рідини пацієнтам із гіперволемічною гіпонатріємією;
- обмежити вживання рідини особам із високим рівнем споживання солі та/або рідини.

Рекомендовано продовжувати переглядати потребу в обмеженнях. Пацієнтам із СН слід уникати споживання замінників солі, які містять калій.

Інтервенційні процедури. Не слід рутинно рекомендувати коронарну реваскуляризацію хворим, які мають СН зі зниженою ФВ та ішемічну хворобу серця. Можливість направлення на трансплантацію серця варто розглядати у пацієнтів із тяжкими рефрактерними симптомами або рефрактерним кардіогенним шоком. Імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ICD), пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії (CRT) із функцією дефібрилятора (CRT-D) або водія ритму (CRT-P) рекомендовані як опції лікування осіб із СН, які мають дисфункцію ЛШ із ФВ $< 35\%$ (таблиця).

Під час обговорення доцільності встановлення кардіовертера-дефібрилятора доцільно:

- пояснити пацієнтові ризики, переваги та наслідки встановлення, керуючись принципами спільного прийняття рішень;
- роз'яснити хворому, що функцію пристрою може бути деактивовано без впливу на функції ресинхронізації або водія ритму, а згодом – повторно активовано;
- поінформувати про обставини, за яких може знадобитися деактивація;
- обговорити поширені хибні уявлення щодо функції пристрою та наслідків деактивації;
- забезпечити пацієнта (і за вимогою його сім'ю або опікуна) письмовою інформацією щодо вищезазначених питань.

У пацієнта із СН рекомендовано повторно оцінювати співвідношення користі та потенційних ризиків активного ICD:

- кожні шість місяців під час планового перегляду лікування СН;
- кожного разу, як змінюються цілі лікування;
- у межах планування обсягу допомоги при прогнозованій короткій тривалості життя.

Серцева реабілітація. Пацієнтам із СН слід запропонувати персоналізовану програму серцевої реабілітації на основі фізичних вправ за умови стабільного стану.

Паліативна допомога. Не варто призначати довготривалу кисневу терапію особам із тяжкою СН. Але доцільно зважати на те, що таку процедуру може бути призначено із приводу супутніх станів, як-то хронічне обструктивне захворювання легень. Не рекомендовано використовувати інструменти прогнозування ризику для прийняття рішень про направлення хворих на СН у заклади паліативної допомоги. Якщо симптоми СН погіршуються попри оптимальну спеціалізовану терапію, необхідно обговорити потребу в паліативній допомозі з мультидисциплінарною командою.

Підготував **Сергій Романюк**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті nice.org.uk

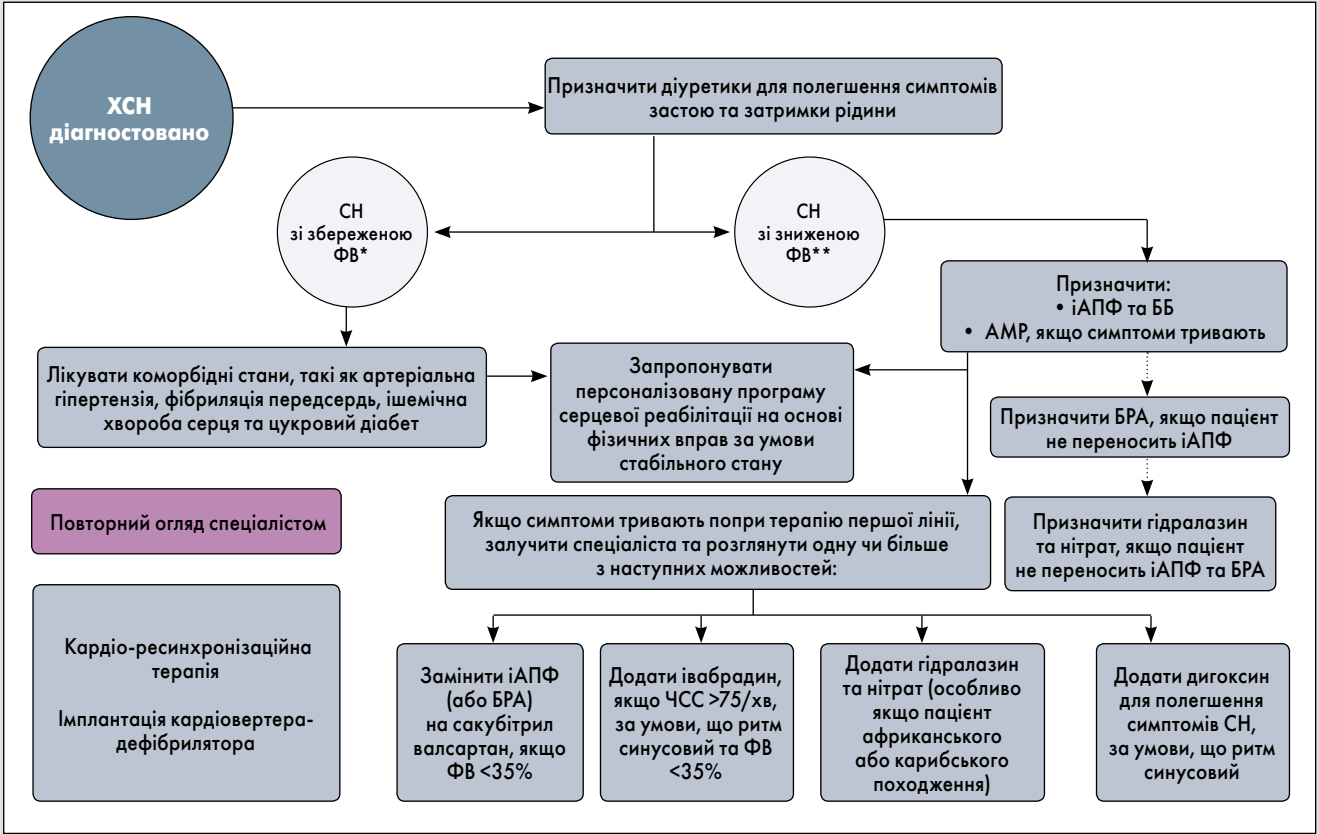


Рис. 2. Лікування ХСН

Примітки: * СН зі збереженою ФВ зазвичай більше асоціюється з порушенням релаксації ЛШ, аніж із недостатністю його скоротливої функції, і характеризує нормальну або збережену ФВ ЛШ за наявності доказів діастолічної дисфункції; ** СН зі зниженою ФВ описує СН із ФВ $< 40\%$.

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 щойно 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 м², 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_{A1C}), 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 підтвердженим 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 шестимісячів 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 м², 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

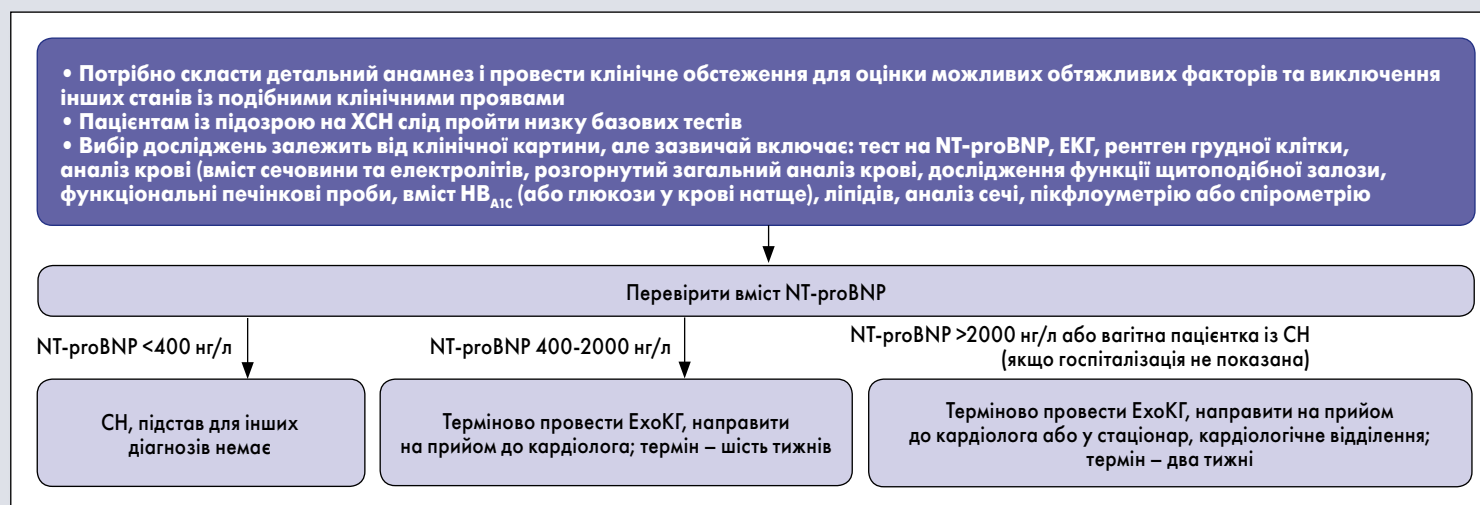


Рис. 1. Алгоритм клінічних досліджень для діагностування СН

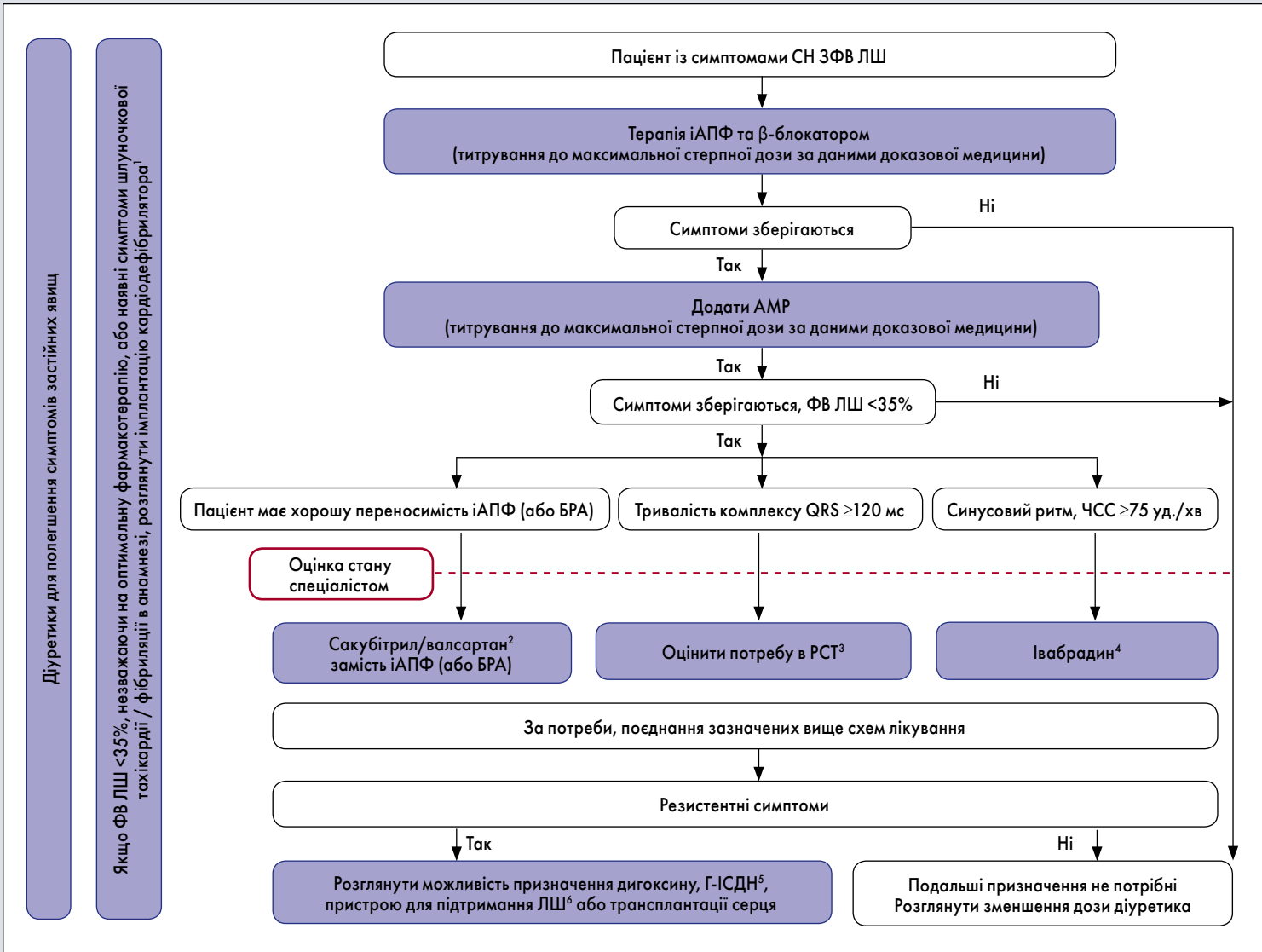


Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ

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

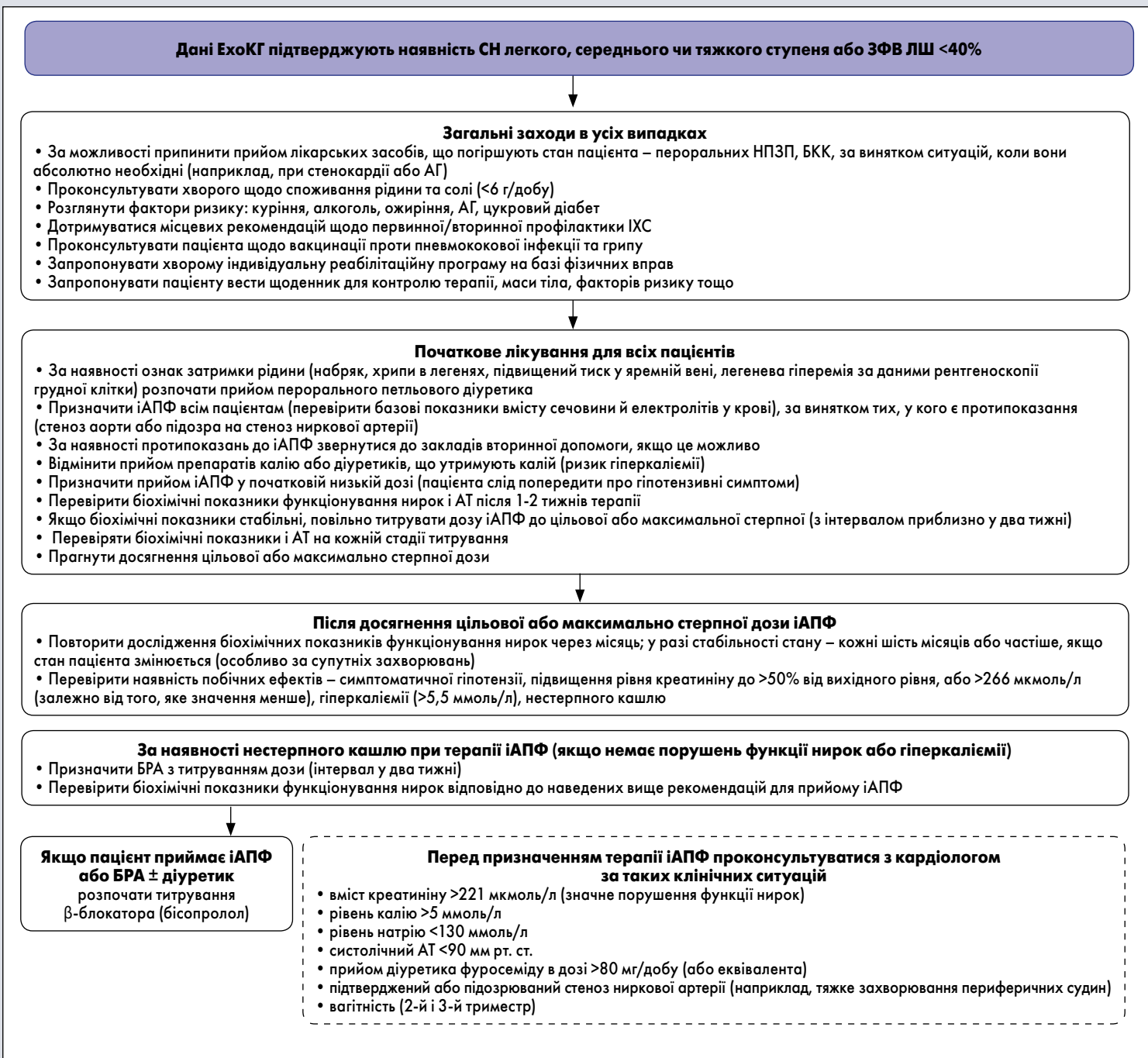


Рис. 3. Алгоритм лікування першої лінії у пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ

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.

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 перевіряти протягом 1-2 тижнів.

У разі якщо рівень калію зростає до ≥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 представлені 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.

Продовження на наступній стор.

Початок на стор. 44

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 (сistolічний 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 волемії 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**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.nhs.uk



Цукровий діабет 2-го типу та серцева недостатність: наукове судження від Американської асоціації серця та Американського товариства серцевої недостатності

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є одним із факторів ризику розвитку серцевої недостатності (СН), що також погіршує прогноз перебігу та смертності у хворих із вже встановленим діагнозом СН. Світові тенденції зростання поширеності ЦД і СН вказують на необхідність пошуку нових ефективних терапевтичних стратегій. Останні клінічні випробування продемонстрували спільні патофізіологічні ланки між ЦД і СН, синергічний ефект менеджменту обох станів і можливість схем лікування ЦД корегувати ризики та прогнози СН. Цьогоріч S.M. Dunlay et al., представляючи Американську асоціацію серця (АНА) у співпраці з Американським товариством серцевої недостатності (HFSA), опублікували наукове судження щодо епідеміології, патофізіології, медикаментозного контролю ЦД та його впливу на розвиток і перебіг СН. У документі, зокрема, розглянуто підходи до фармакологічної терапії та модифікації способу життя у пацієнтів із ЦД і СН. Науковці акцентують увагу на доцільності мультидисциплінарного менеджменту та визначають пріоритети майбутніх досліджень. Пропонуємо короткий огляд даної роботи.

Епідеміологія ЦД і СН

За останнє десятиліття поширеність ЦД у світі зросла на 30%. За даними дослідження глобального тягаря хвороби (2015), у період із 2005 по 2015 рр. кількість хворих на ЦД збільшилася із 333 до 435 млн. Центри контролю та профілактики захворювань повідомили (2017), що станом на 2015 р. у 9,4% населення США діагностовано ЦД. На СН у світі хворіє щонайменше 26 млн людей, і поширеність захворювання має тенденцію до збільшення (Savarese et al., 2016). У США цей показник складає 6,5 млн дорослих (From et al., 2006). Разом із цим СН і ЦД часто зустрічаються одночасно, і кожний стан взаємозалежно підвищує ризики для іншого.

У когортах хворих на СН, як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду (ФВ), поширеність ЦД коливається від 10 до 47% (Greenberg et al., 2007). У хворих на ЦД розповсюдженість СН становить від 9 до 22%, що у чотири рази вище, ніж у загальній популяції (Nichols et al., 2004); у пацієнтів із ЦД ≥ 60 років цей показник має тенденцію до зростання (Boonman-de Winter et al., 2012).

ЦД як фактор ризику розвитку СН

Обсерваційні дослідження послідовно демонстрували, що ризик виникнення СН збільшується у 2-4 рази в осіб із ЦД порівняно з такими без хвороби. У Фремінгемському дослідженні серця ЦД був пов'язаний із майже вдвічі більшою ймовірністю виникнення СН у чоловіків та у чотири рази – в жінок, навіть після коригування інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Крім того, вірогідність появи СН, асоційована із ЦД, може зростати у молодих людей (Kannel et al., 1979). У дослідженні Heart and Soul у пацієнтів зі встановленою ішемічною хворобою серця (ІХС) ЦД також був пов'язаний із вищим скорегованим ризиком виникнення СН (коефіцієнт небезпеки [КН] 3,34; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,65-6,76). Також ЦД є важливим предиктором розвитку симптоматичної СН у пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (Shindler et al., 1996). До того ж поганий контроль глікемії призводить до збільшення ризику СН: при кожному підвищенні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% він зростає від 8 до 36% (van Melle et al., 2010; Iribarren et al., 2001; Pazin-Filho et al., 2008; Stratton et al., 2000).

Поширеність СН серед пацієнтів із ЦД збільшується з віком, за наявності ІХС, захворювань периферичних артерій, нефропатії, ретинопатії, більшої тривалості ЦД, ожиріння, артеріальної гіпертензії (АГ) та підвищеного рівня натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (Nichols et al., 2004; Bertoni et al., 2004; Scirica et al., 2014). У менших дослідженнях додатково пов'язували резистентність до інсуліну з виникненням СН, систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ (Arnlov et al., 2001, 2004).

СН як фактор ризику розвитку ЦД

Порушення обміну речовин властиве для патофізіології СН; інсулінорезистентність у таких пацієнтів відзначають у 60% випадків (Paolillo et al., 2015). Серед хворих, які були залучені до досліджень CHARM та EMPHASIS-HF, частота ЦД становила 28 та 21 на 1 тис. осіб відповідно, що значно вище, ніж у дорослих аналогічного віку в загальній популяції (9,4-10,9 на 1 тис. осіб для дорослих віком ≥ 45 років) (Preiss et al., 2009, 2012). Фактори ризику виникнення ЦД серед осіб із СН включають підвищений індекс маси тіла та окружність талії, куріння, зростання рівня HbA_{1c} , систолічного артеріального тиску (АТ), більшу тривалість СН, діуретичної терапії та вищий функціональний клас (ФК) СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (Torp-Pedersen et al., 2007; Tenenbaum et al., 2003).

Спільні патофізіологічні ланки між СН та ЦД

ЦД може сприяти розвитку структурних захворювань серця та СН через системні, міокардіальні та клітинні механізми (Marwick et al., 2018). Так, гіперглікемія та гіперінсулінемія прискорюють розвиток атеросклерозу через проліферацію та запалення клітин гладкої мускулатури судин (рис. 1). ЦД також асоційований із більш атерогенною дисліпідемією та ендотеліальною дисфункцією. На додачу, ЦД може спровокувати захворювання міокарда за відсутності первинної ІХС.

Термін «діабетична кардіоміопатія» вперше був введений 1972 р. Rubler et al., які виявили посмертні докази кардіомегалії за відсутності ІХС у чотирьох осіб із ЦД. Діабетична кардіоміопатія визначається як наявність систолічної або діастолічної дисфункції у пацієнта із ЦД без інших очевидних причин кардіоміопатії, таких як ІХС, АГ або клапанне захворювання серця. Візуальні методи дослідження показують, що гіпертрофія ЛШ, викликана резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, є важливою характеристикою «діабетичного серця» (Levelt et al., 2016). Гіпертрофія ЛШ викликає діастолічну дисфункцію, що є раннім функціональним проявом діабетичної кардіоміопатії та виявляється у 40-75% хворих на ЦД (Fang et al., 2003).

Гіперглікемія призводить до утворення кінцевих продуктів глікації,

які своєю чергою викликають поперечні зв'язки в молекулах колагену, що спричиняє посилення фіброзу та порушення скоротливості міокарда (Basta et al., 2004). Окрім того, гіперглікемія сприяє активізації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що призводить до гіперпродукції ангіотензину II та альдостерону, який індукуює гіпертрофію та фіброз міокарда і посилює діастолічну дисфункцію (Waddingham et al., 2015).

Вплив ЦД на прогноз СН

Пацієнти із СН та ЦД мають значно гірші клінічні прогнози порівняно з особами із СН без ЦД. У популяційних дослідженнях супутній ЦД підвищував ризик смерті як у госпіталізованих, так і в амбулаторних хворих на СН (From et al., 2006; Dauriz et al., 2017; Johansson et al., 2016; Targher et al., 2017).

У багатьох глобальних проєктах, як, наприклад, метааналіз MAGGIC, часто виділяють ЦД як незалежний фактор ризику смерті (Roscock et al., 2013). До того ж в осіб із СН на тлі ЦД ризик госпіталізації на 50% вищий, ніж у таких без ЦД (Dunlay et al., 2009; Chaudhry et al., 2013; Lawson et al., 2018). Нарешті, пацієнти із ЦД та СН мають значно гіршу якість життя, ніж лише із СН (Fotos et al., 2013).

У випробуванні CHARM ЦД асоціювався з вищим ризиком смерті від ССЗ, загальної летальності або госпіталізації з приводу СН (MacDonald et al., 2008). У дослідженні I-PRESERVE (середній термін спостереження – 4,1 року) смерть від ССЗ або госпіталізація з приводу СН відбулася у 34% пацієнтів із ЦД + СН зі збереженою ФВ порівняно з 22% хворих на СН зі збереженою ФВ, але без ЦД. Загальна смертність становила 28 та 19% відповідно (Kristensen et al., 2017).

Лікування ЦД на тлі СН

Цільові глікемічні рівні для пацієнтів із ЦД та СН

Інтенсивне лікування для досягнення низьких рівнів HbA_{1c} при ЦД 2-го типу знижує довгостроковий ризик виникнення мікросудинних подій (ретинопатії, нефропатії та периферичної нейропатії) (Zoungas et al., 2014; Ismail-Beigi et al., 2010; Duckworth et al., 2009; Holman et al., 2008). Незважаючи на те, що інтенсивний контроль глікемії не зменшує вірогідності загальної, серцево-судинної смертності або інсульту, він може скоротити ризик нефатального інфаркту міокарда (ІМ) (Rodríguez-Gutiérrez et al., 2016). І хоча гіперглікемія з/без ЦД асоційована з підвищеним ризиком розвитку СН, наявні дані свідчать про те, що інтенсивний контроль глікемії у пацієнтів зі встановленим ЦД не знижує ймовірності виникнення СН (van Melle et al., 2009; Pazin-Filho et al., 2008; Castagno et al., 2011).

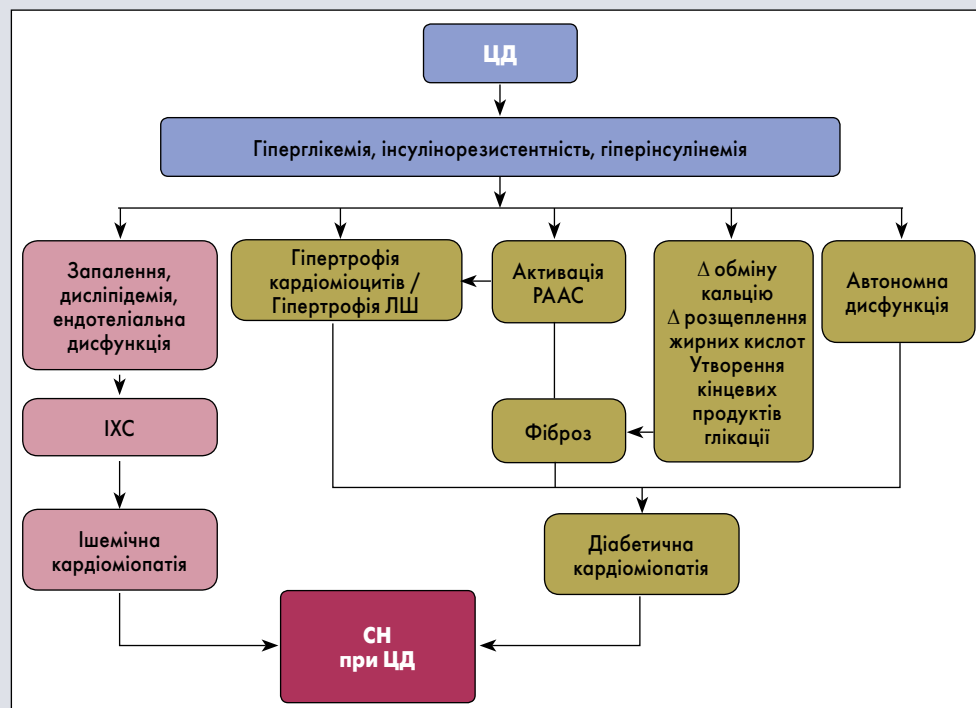


Рис. 1. Патофізіологія СН при ЦД: гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперінсулінемія провокують каскад згубних наслідків, що призводять до розвитку СН при ЦД

Примітка: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

У великих клінічних випробуваннях, зокрема UKPDS, ADVANCE, ACCORD та VADT, не виявлено різниці у показниках досягнення вторинної кінцевої точки, за яку визначено розвиток СН, між інтенсивними (цільовий рівень HbA_{1c} 6,4-7,0%) та стандартними (цільовий рівень HbA_{1c} 7,3-8,4%) терапевтичними стратегіями (Patel et al., 2008; Duckworth, 2009).

За дорученням Управління з контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA), сучасні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) були більшою мірою зосереджені на серцево-судинній безпеці глюкозознижувальних препаратів, а не потенційних перевагах досягнення цільових рівнів HbA_{1c} або інтенсивніших методах терапії. Вчені фокусувалися на звичайній 3-бальній кінцевій точці негативних серцево-судинних подій (смерть від ССЗ, ІМ або інсульт), але іноді включали СН як вторинну кінцеву точку. Незважаючи на те що учасники випробувань досягли зниження концентрації HbA_{1c} на 0,3-0,6% порівняно із контрольними групами, будь-які переваги щодо ССЗ або СН не співвідносилися зі ступенем зменшення даного показника, а тому значною мірою не залежали від контролю глікемії (Zinman et al., 2015; Marso et al., 2016, 2017; Pfeiffer et al., 2015; Neal et al., 2017; Green et al., 2015; Holman et al., 2017; Scirica et al., 2013; White et al., 2013).

Обсерваційні дослідження свідчать про те, що помірний контроль глікемії може бути оптимальним для пацієнтів із ЦД та СН, хоча отримані результати демонстрували прогресивне збільшення ризику розвитку СН або госпіталізації з приводу СН із підвищенням рівня HbA_{1c} . Це було найбільш очевидним, коли HbA_{1c} перевищував 8-10%. Водночас деякі науковці виявляли вищий показник появи СН, коли вміст HbA_{1c} став <6% (Skrtec et al., 2012; Blecker et al., 2016; Kishimoto et al., 2014; Zhao et al., 2014; Parry et al., 2015; Lind et al., 2012). Зв'язок між рівнем HbA_{1c} та смертністю серед осіб із СН має U-подібну форму, з найнижчою смертністю у пацієнтів із HbA_{1c} 7-8% (Elder et al., 2016; Selvin et al., 2015; Aguilar et al., 2009; Eshaghian et al., 2006).

Поточні керівні принципи щодо менеджменту хворих на ЦД дещо відрізняються залежно від рекомендованих точних цільових глікемічних рівнів або діапазонів. Проте більшість настанов співпадають щодо порогів $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ для дорослих пацієнтів із ЦД за відсутності тяжких супутніх захворювань або ускладнень ЦД та значної гіпоглікемії. Особам літнього віку, хворим зі встановленими мікросудинними або макросудинними порушеннями чи складними коморбідними станами доцільно орієнтуватися на вищі рівні HbA_{1c} — від 8 до 8,5%.

За даними Американської діабетичної асоціації (ADA, 2018), Американської асоціації клінічних ендокринологів (AACE), Американської колегії ендокринологів (ACE) й Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги (NICE, 2015), пацієнтам з очікувано короткою тривалістю життя, розвиненими мікро- чи макроваскулярними ускладненнями або будь-якою термінальною стадією супутньої патології рекомендоване лікування, мета якого полягає у мінімізації симптоматичної гіперглікемії чи гіпоглікемії, що відповідає рівню HbA_{1c} 8-9% (рис. 2).

Вибір глюкозознижувальної терапії у пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку або підтвердженою СН

Метформін. На даний час метформін рекомендований як краща початкова фармакотерапія пацієнтам із ЦД 2-го типу за відсутності протипоказань (ADA, 2017). Метформін ефективний, безпечний і, як правило, добре переноситься. Хоча даний препарат раніше був протипоказаний при СН через стурбованість щодо рідкісного ризику розвитку лактоацидозу, численні спостереження свідчать про його користь (Aguilar et al., 2011; Andersson et al., 2010; Eurich et al., 2005; Romero et al., 2011; Shah et al., 2010). Так, у метааналізі дев'яти когортних випробувань, де взяли участь майже 34 тис. пацієнтів, метформін був пов'язаний зі зниженням смертності та незначним зменшенням кількості госпіталізацій з усіх причин в осіб із СН порівняно із групами контролю (Eurich et al., 2013).

У великому обсерваційному дослідженні терапія метформіном асоціювалася з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН, ніж препарати сульфонілсечовини (Roumie et al., 2017). Чи відображає це потенційні переваги метформіну, чи несприятливий ефект препаратів сульфонілсечовини, наразі невідомо. Невеликі рандомізовані клінічні випробування, присвячені вивченню прогнозів щодо ССЗ, також продемонстрували зниження асоційованих із метформіном скорочень макросудинних подій, зокрема ІМ та смертності від усіх причин (Khurana et al., 2010; UKPDS Group, 1998). З огляду на отримані висновки, FDA вилучив СН із переліку протипоказань до вживання метформіну в 2006 р.

Таким чином, метформін доцільно призначати хворим на ЦД із високим ризиком розвитку чи встановленою СН. Але варто припинити застосування препарату в разі виникнення гострих станів, пов'язаних із лактоацидозом, як-то кардіогенний шок.

Похідні сульфонілсечовини. Існують обмежені дані щодо зв'язку між застосуванням препаратів сульфонілсечовини та появою СН в осіб із ЦД. У дослідженні UKPDS інтенсивний контроль глікемії похідними сульфонілсечовини або інсуліном у пацієнтів із нещодавно діагностованою СН не був асоційований із підвищенням частоти розвитку даного захворювання

порівняно зі звичайною дієтологічною терапією. Результати випробування BARI-2D (2009) показали, що у хворих на ЦД та ІХС лікування препаратами сульфонілсечовини, інсуліном або обома було пов'язане з аналогічним ризиком виникнення СН, як і за призначення метформіну, тіазолідиндіону (ТЗД) або обох. У дослідженні ADVANCE не спостерігалось різниці у частоті госпіталізацій із приводу СН серед пацієнтів, рандомізованих у групи контролю глікемії без препаратів сульфонілсечовини та із застосуванням лікарського засобу даної групи гліклазиду (плюс інші) (Patel et al., 2008). На відміну від цих РКД, у декількох обсерваційних дослідженнях було припущено, що терапія сульфонілсечовиною може бути пов'язана з підвищенням ризику СН порівняно із прийманням метформіну або препаратів новіших поколінь, хоча не скрізь надано стійкі результати (Roumie et al., 2017; McAlister et al., 2008; Tzoulaki et al., 2009; Ou et al., 2015; Fadini et al., 2015; Kim et al., 2017). Незважаючи на поширене застосування похідних сульфонілсечовини у пацієнтів із СН, не існує РКД, де б вивчали їхній вплив на клінічні прогнози.

В обсерваційному дослідженні Masoudi et al. (2005) велося спостереження за хворими на ЦД, виписаними зі стаціонара, де вони проходили лікування із приводу СН. За отриманими даними зв'язку між використанням похідних сульфонілсечовини та рівнем смертності не виявлено. В інших обсерваційних проєктах із залученням пацієнтів із ЦД та СН терапія препаратами сульфонілсечовини асоціювалася з більшим ризиком смерті порівняно з метформіном (Andersson et al., 2015; Eurich et al., 2005; Evans et al., 2010).

Наразі триває масштабне дослідження CAROLINA, результати якого дозволять отримати найкращі докази щодо безпеки застосування похідних сульфонілсечовини у хворих на ССЗ, зокрема впливу даних препаратів на госпіталізацію із приводу СН.

Інсулін. Багато пацієнтів із ЦД потребують призначення інсуліну як монотерапії або в поєднанні з іншими гіпоглікемічними засобами для досягнення адекватного глікемічного контролю. ORIGIN (2012) — єдине РКД, в якому безпосередньо оцінювали безпеку інсуліну щодо ССЗ. У дослідженні взяли участь 12 537 осіб із предіабетом чи ЦД, що були рандомізовані у групи

за терапевтичними стратегіями: застосування інсуліну гларгіну та стандартного лікування. За результатами роботи не виявлено різниці щодо виникнення будь-яких серцево-судинних подій, зокрема госпіталізацій із приводу СН. Інші випробування, присвячені стратегіям лікування ЦД, що включали інсулін, як-то UKPDS (1998) та BARI-2D (2009), не продемонстрували підвищення частоти розвитку СН у хворих на інсулінотерапії.

На противагу, в обсерваційних дослідженнях було показане зростання поширеності СН. За даними більшості проєктів та аналізів підгруп у клінічних випробуваннях, застосування інсуліну пов'язане з вищим ризиком смерті у пацієнтів із ЦД та СН (Lawson et al., 2018; Kristensen et al., 2017; Cooper et al., 2017; Murcia et al., 2004; Pocock et al., 2006).

Отже, призначення інсуліну іноді доцільне та виправдане для досягнення адекватного контролю глікемії в осіб із ЦД та СН. Проте інсулінотерапія асоційована з підвищенням ваги та ризику гіпоглікемії, тому її слід призначати з обережністю та за ретельного моніторингу.

Тіазолідиндіони. РКД продемонстрували, що терапія ТЗД пов'язана з підвищенням частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів без СН на початку лікування ЦД. У проспективному дослідженні впливу піоглітазону на розвиток макросудинних подій взяли участь 5238 осіб (Dormandy et al., 2005). Препарат асоціювався зі зниженням ризику смерті від ССЗ, ІМ або інсульту, але збільшував ймовірність розвитку СН порівняно із плацебо.

У випробуванні RECORD оцінювали ефект терапії розиглітазоном на контроль глікемії та прогноз ССЗ. У 4447 пацієнтів із ЦД та без СН ризик госпіталізації або смерті від СН підвищився приблизно удвічі на розиглітазоні порівняно із препаратами сульфонілсечовини та метформіном (Home et al., 2009; Komajda et al., 2010). Метааналізи РКД підтвердили зростання вірогідності появи СН на тлі лікування розиглітазоном або піоглітазоном в осіб із ЦД (Hernandez et al., 2011; Lincoff et al., 2007; Lago et al., 2007). Слід зазначити, що при підвищенні ризиків розвитку ССЗ за призначення ТЗД зниження ФВ не спостерігалось (Dargie et al., 2007; Giles et al., 2008). Даний факт свідчить про те, що переважаючим механізмом розвитку СН у даному разі може бути посилення реабсорбції натрію в нирках (Masoudi et al., 2006).

Таким чином, ТЗД не рекомендовано застосовувати у пацієнтів зі встановленою СН. Використання даних препаратів може підвищувати ризик виникнення СН у хворих на ЦД (Bozkurt et al., 2016; Kaul et al., 2010).

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Ці лікарські засоби стимулюють глюкозозалежне вивільнення інсуліну з низьким ризиком гіпоглікемії. Важливим вторинним ефектом є зниження апетиту, що сприяє зменшенню маси тіла та нормалізації рівня ліпідів. Альбіглутид, дулаглутид, екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид та семаглутид — представники групи агоністів рецепторів ГПП-1, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу. Препарати вводяться підшкірно і можуть призначатися як монотерапія або у складі терапевтичних схем, зокрема з інсуліном.



Рис. 2. Цільові рівні HbA_{1c} в осіб із ЦД та СН: показники мають бути індивідуалізовані у пацієнтів із СН та ЦД з огляду на клінічний/функціональний стан хворого (тривалість життя, супутні стани, наявність ускладнень ЦД), анамнезу гіпоглікемії, здатності до самоконтролю, медикаментозного навантаження

Примітка: ЛПДК — лівошлуночковий пристрій допоміжного кровообігу.

У дослідженні LEADER, присвяченому вивченню ефекту ліраглутиду на прояви ССЗ у хворих на ЦД, препарат знижував ризик серцево-судинної смерті, ІМ та інсульту на 13%, а також загальної летальності в осіб із високою ймовірністю розвитку або встановленим ССЗ. РКД SUSTAIN-6 продемонструвало зниження показників смерті від ССЗ, ІМ, інсульту на тлі приймання семаглутиду порівняно із плацебо (Marso et al., 2016).

Незважаючи на те що у дослідженнях не виявлено впливу агоністів рецепторів ГПП-1 на ризик госпіталізації з приводу СН, результати, отримані на тваринах та у людей дозволили припустити, що дана група препаратів може бути корисною для пацієнтів зі встановленою СН. Так, у собак із дилатаційною кардіоміопатією на тлі інфузії рекомбінантного ГПП-1 покращувалися скоротливість ЛШ та серцевий викид, знижувався тиск наповнення ЛШ та системний судинний опір (Nikolaidis et al., 2004). У мишей із діабетичною кардіоміопатією введення селективного агоніста ГПП-1 зменшувало гіпертрофію ЛШ, послаблювало окислювальний стрес та покращувало виживання (Monji et al., 2012).

Nikolaidis et al. (2004) вводили інфузію агоністів рецепторів ГПП1 10 пацієнтам з ІМ та дисфункцію ЛШ. Було відзначене достовірне поліпшення функції ЛШ. Sokos et al. (2006) застосовували препарати вказаної групи протягом п'яти тижнів у 12 хворих на СН із ФК ІІІІІ за NYHA. На тлі лікування агоністами ГПП1 підвищувалися ФВ, фізична активність та поліпшувалася якість життя пацієнтів.

Доклінічні та клінічні дані також дозволяють припустити, що агоністи рецепторів ГПП-1 можуть покращити функцію нирок за рахунок посилення натрійурезу та зменшення альбумінурії, а також знизити системне запалення та агрегацію тромбоцитів.

Також варто наголосити, що агоністи рецепторів GLP-1 можуть знизити ризик основних несприятливих серцево-судинних подій та смертності у загальній популяції хворих на ЦД.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). ДПП-4 – фермент, що бере участь у швидкій деградації ГПП-1; таким чином, ефекти інкретинової системи можуть бути посилені інгібуванням ДПП-4 (Deacon et al., 1995). Алогліптин, лінагліптин, саксагліптин та ситагліптин – препарати групи інгібіторів ДПП-4, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу як друга лінія після метформіну (Inzucchi et al., 2013).

На сьогодні немає доказів того, що інгібітори ДПП-4 чинять позитивні ефекти на серцево-судинну систему. У пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку ССЗ деякі інгібітори ДПП-4 можуть збільшити ймовірність госпіталізацій з приводу СН. Вплив препаратів даної групи в осіб зі встановленою СН недостатньо вивчений. З огляду на ці дані співвідношення ризик/користь для більшості інгібіторів ДПП-4 не виправдовує їхнє застосування у пацієнтів зі встановленою СН або тих, що мають високу вірогідність її появи (Zheng et al., 2018; McMurray et al., 2018; Filion et al., 2016).

Інгібітори натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу (SGLT-2). Ці препарати знижують рівень глюкози через інсулінонезалежний спосіб дії, а саме посилене виділення глюкози із сечею (Inzucchi et al., 2015). Крім екскреції глюкози, інгібітори

SGLT-2 підвищують фракційну екскрецію натрію та мають помірну сечогінну, натрійуретичну дію. Канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин – інгібітори SGLT-2, затверджені FDA для лікування ЦД 2-го типу.

У процесі дослідження EMPA-REG OUTCOME пацієнтів із ЦД та ССЗ розділили на групи приймання емпагліфлозину по 10 або 25 мг та плацебо (Zinman et al., 2015). У хворих, які отримували емпагліфлозин, спостерігалось зниження ризику розвитку великих серцево-судинних подій на 14% порівняно із плацебо. Насамперед це було зумовлено зменшенням смерті від ССЗ на 38%. Також спостерігалось зменшення кількості госпіталізацій з приводу СН на 35%. Програма CANVAS поєднувала два дослідження – оригінальне та CANVAS-R (Neal et al., 2014).

У пацієнтів у межах проекту зі встановленими ССЗ (65%) або високим ризиком серцево-судинних подій (35%), які отримували лікування канагліфлозином, спостерігалось зменшення ймовірності розвитку великих серцево-судинних подій на 14% та госпіталізації на 33% порівняно із плацебо.

У великому міжнародному обсерваційному дослідженні CVD-REAL Kosiborod et al. (2017) об'єднали дані реєстрів шести країн і оцінили >300 тис. пацієнтів із ЦД. Терапія інгібіторами SGLT-2 була асоційована з відносним зниженням ризику госпіталізації на 39% порівняно з іншими глюкозознижувальними препаратами. У багатоваріаційному дослідженні CVD-REAL2, де використовували аналогічний підхід, застосування інгібіторів SGLT-2 було пов'язане зі зниженням ризику смерті від загальних причин на 49% та госпіталізації з приводу СН – на 36% (Kosiborod et al., 2018).

Потенційні механізми, за допомогою яких інгібітори SGLT-2 можуть знижувати ризики, пов'язані з СН, залишаються до кінця незрозумілими та мають бути вивчені більш детально. Наразі проходять кілька великих випробувань, як-то EMPEROR-PRESERVED, EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, DELIVER, SOLOIST-WH, DEFINEHF, PRESERVED-HF, які повинні допомогти розібратися з механізмами впливу інгібіторів SGLT-2 на серцево-судинні події.

Серцево-судинні переваги інгібіторів SGLT-2 повинні бути збалансовані з їхніми потенційними ризиками, включно з генітальним кандидозом та іншими рідкісними ускладненнями, як-то еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, ампутація нижньої кінцівки

та переломи (останні два ускладнення спостерігалися лише при застосуванні канагліфлозину).

З огляду на наведені дані доцільно розглядати використання інгібіторів SGLT-2 як частину стратегії профілактики СН у пацієнтів із ЦД та високим ризиком розвитку СН. За даними досліджень ці препарати зменшують вірогідність госпіталізації через СН у пацієнтів з/без СН, тому є хорошим вибором і для осіб зі встановленими СН та ЦД. Проте необхідні додаткові випробування, щоб впевнено рекомендувати застосування цього класу медикаментів для лікування СН у хворих без ЦД.

Зв'язок гіпоглікемічних препаратів із ризиком серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН відображений на рисунку 3.

СН на тлі ЦД: вплив препаратів для лікування СН на глікемічний контроль

Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), що відносяться до групи інгібіторів РААС, можуть зменшувати ризик виникнення ЦД у хворих на СН зі зниженою ФВ. Аналізи випробувань SOLVD та CHARM продемонстрували зменшення частоти виникнення ЦД серед пацієнтів, які отримували еналаприл та кандесартан відповідно (Vermes et al., 2003). Крім того, є обмежені дані про їхній вплив на контроль глікемії в осіб із СН і підтвердженням ЦД. У дослідженні PARADIGM-HF серед пацієнтів, що приймали еналаприл, протягом першого року лікування відзначали середнє зниження рівня HbA_{1c} на 0,16% (Seferovic et al., 2017).

Хворі, які отримували сакубітрил/валсартан, зазнали ще більшого поліпшення показника HbA_{1c} (середнє зниження на 0,26%). Однак група плацебо для порівняння була відсутня. Застосування сакубітрилу/валсартану в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ також було пов'язане зі зменшенням використання нового інсуліну на 29% порівняно з еналаприлом. Кращий глікемічний контроль, асоційований із застосуванням сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом, має фізіологічну правдоподібність і може бути пов'язаний зі збільшенням ефекту інгібування несприятливих подій. Відомо, що останній стимулює ліполіз, посилює окислення ліпідів та окислювальну здатність м'язів. Інгібування несприятливих подій сакубітрилом може сприяти

поліпшенню глікемічних параметрів (Langenickel et al., 2012).

Було продемонстровано, що антагоністи мінералокортикоїдів негативно впливають на деякі глікемічні заходи при застосуванні у пацієнтів без СН. Так, систематичний огляд 18 плацебо-контрольованих досліджень показав, що спіронолактон підвищував рівень HbA_{1c} приблизно на 0,16%, але не мав чіткого ефекту на вміст глюкози та інсуліну натще (Zhao et al., 2016).

У випробуванні EMPHASIS-HF, де вивчали ефективність еплеренону порівняно із плацебо у хворих на СН зі зниженою ФВ, впливу даного препарату на розвиток ЦД не відмічено (Preiss et al., 2012). У невеликому порівняльному дослідженні спіронолактону проти еплеренону в осіб із СН зі зниженою ФВ було показано значне підвищення рівня HbA_{1c} у групі спіронолактону, але не при лікуванні еплереноном (Yamaji et al., 2010). Ці обмежені дані свідчать про те, що еплеренон може мати сприяльний вплив на контроль глікемії, ніж спіронолактон.

Бета-блокатори. Більшість метааналізів досліджень β-блокаторів продемонстрували стійку користь препаратів для осіб із ЦД та СН зі зниженою ФВ (Shekelle et al., 2003; Bell et al., 2006; Wikstrand et al., 2003; Deedwania et al., 2005). Метааналіз випробувань, де вивчали вплив шести основних β-блокаторів, що включав 3230 пацієнтів із ЦД (25% когорт), показав, що ці лікарські засоби значно знижували смертність осіб з/без ЦД, хоча величина скорочення була більшою у таких без ЦД (Haas et al., 2003). Загалом, використання β-блокаторів, що рекомендовані FDA при СН зі зниженою ФВ, а саме карведилолу, метопрололу сулфату та бісопрололу, істотно зменшує захворюваність та смертність хворих на ЦД (Bell et al., 2006; Deedwania et al., 2005; Erdman et al., 2001).

У пацієнтів із ЦД та АГ, але без СН карведилол асоціювався із кращими чутливістю до інсуліну та глікемічним контролем, ніж метопрололу тартрат (Bakris et al., 2004). В осіб із СН зі зниженою ФВ терапія карведилолом, окрім впливу на основне захворювання, знижувала рівень інсуліну натще, HbA_{1c} та частоту розвитку ЦД. У хворих, які отримували метопрололу тартрат або бісопролол, подібних позитивних ефектів щодо глікемічних показників не спостерігалось (Ferrua et al., 2005; Wai et al., 2012; Torp-Pedersen et al., 2007).

Немає даних стосовно впливу івабрадину на глікемічний контроль у хворих на СН. У пацієнтів зі стенокардією та ЦД івабрадин асоціювався з незначним (у середньому на 0,1%) зниженням HbA_{1c} (Boger et al., 2010).

Таким чином, в цілому інгібітори РААС сприяють впливають на перебіг, прогноз ЦД і контроль глікемії у пацієнтів із СН, та їх слід застосовувати відповідно до рекомендацій. Спіронолактон може помітно погіршити контроль глікемії в осіб із СН та супутнім ЦД. Карведилол, вірогідно, має сприятливіший вплив на глікемічний контроль, ніж метопрололу сулфат та бісопролол, і його можна використовувати переважно у хворих на СН зі зниженою ФВ та ЦД із незадовільним глікемічним контролем.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Із повним текстом документа можна ознайомитися на сайті www.ncbi.nlm.nih.gov

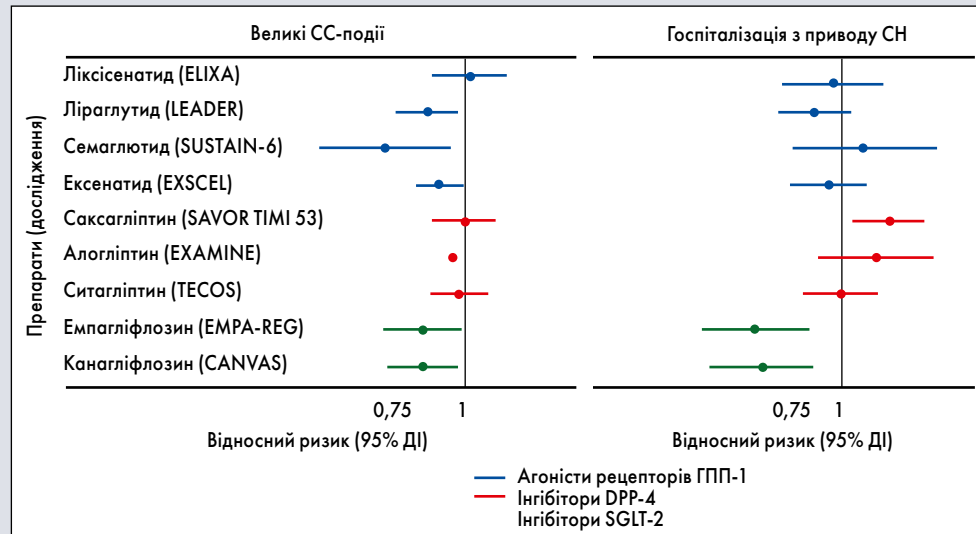
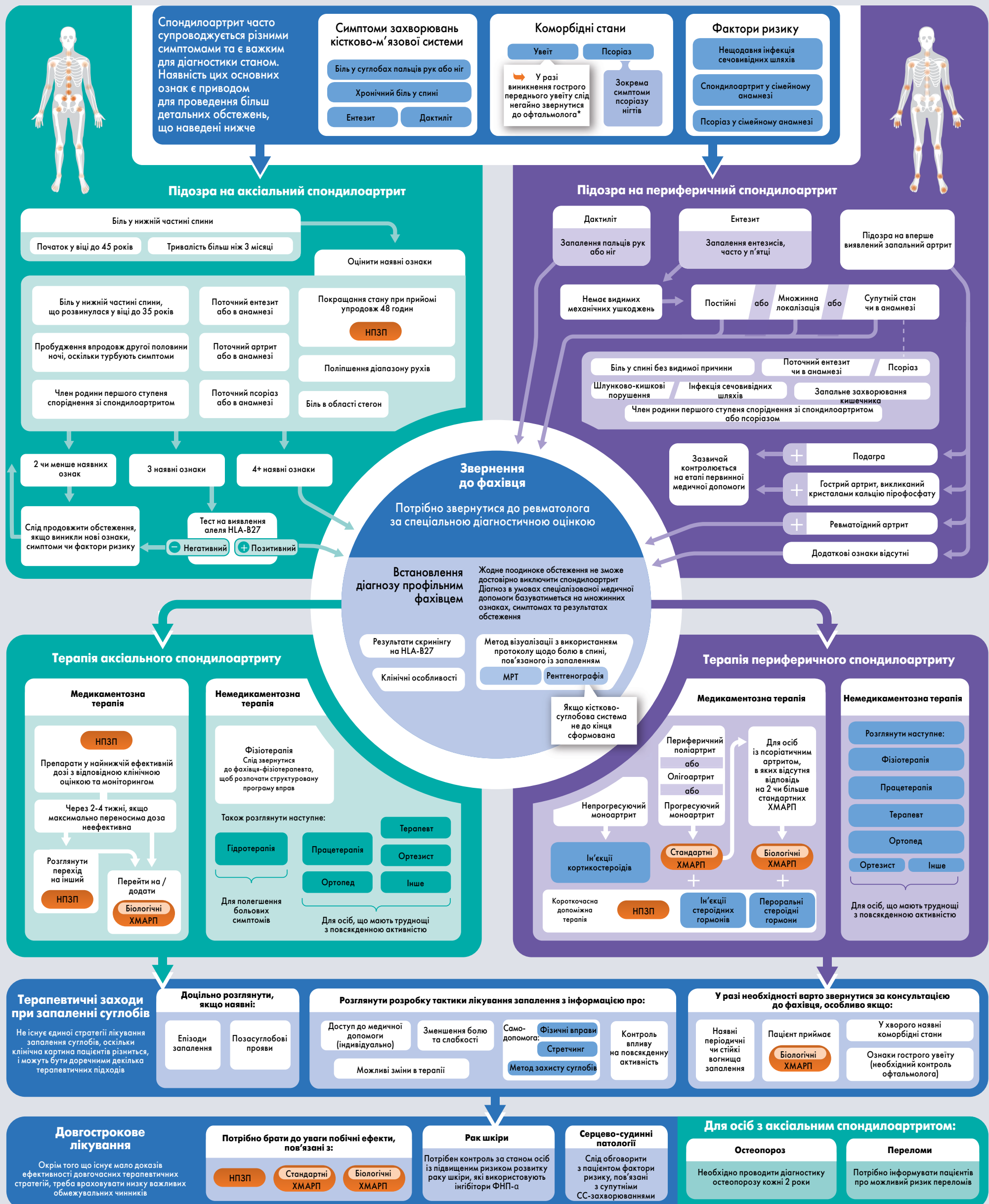


Рис. 3. Зв'язок гіпоглікемічних препаратів із ризиком серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН

Примітки: Наведені ризики основних несприятливих серцево-судинних подій та госпіталізації з приводу СН.

Діагностика та лікування спондилоартрити



Примітки: NICE – Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії; 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>

Шановні друзі, колеги та партнери!

*Прийміть наші щирі вітання
з Новим 2020 роком
та Різдвом Христовим!*

*Нехай феєрія новорічних дзвонів,
мерехтіння барвистих вогників
і магія різдвяних пісень подарують вам
піднесений настрій на всі зимові свята!
Бажаємо, щоб новий рік був неодмінно
багатим на гарні новини, яскраві події
та вибухові емоції, а нестримна енергія
й творча наснага супроводжують день у день.
Зичимо вам міцного здоров'я,
родинного щастя,
затишку й достатку!
Хай майбутнє осяє зірка миру, спокою
та процвітання, а серця повняться
радістю і вірою у власні сили
та зміни на краще.
Маємо надію, що чари
новорічних і різдвяних свят
допоможуть здійснитися вашим
найзаповітнішим мріям та бажанням!*

Із глибокою повагою та найщирішими вітаннями
колектив редакції медичної газети «Здоров'я України»,
тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»

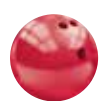


РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*



У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*



Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу; для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.

Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

