



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



**№ 1 (68)**  
**лютий 2020 р.**  
**15 000 примірників\***  
**Передплатний індекс 37639**



Доктор медичних наук,  
професор

**Михайло Лута**

**Ефективність  
нітропрепаратів  
у лікуванні стенокардії  
в пацієнтів  
із хронічною ішемічною  
хворобою серця**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,  
професор

**Олег Яременко**

**Новітні підходи  
в лікуванні остеоартриту:  
сучасний стан проблеми**

Читайте на сторінці **22**



Доктор медичних наук,  
професор

**Ірина Головач**

**Харчовий менеджмент  
осіб із подагрою:  
уявна простота**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,  
професор

**Олег Жарінов**

**Атріовентрикулярні  
блокади:  
звертаємося  
до підручника**

Читайте на сторінці **34**



Кандидат медичних наук

**Галина Мостбауер**

**Інфаркт міокарда  
при вузликовому  
поліартеріїті**

Читайте на сторінці **38**

## Портфель нітратів № 1 в Україні\*

Інформація призначена для спеціалістів. РП UA/2622/01/01 № 1820 від 16.08.2019, РП № UA/11012/01/02, UA/11012/01/03 № 2320, від 21.11.2019, РП № UA/3186/02/02 № 1716 від 22.12.2017.

### НІТРО-МІК СПРЕЙ

Спрей сублінгвальний дозований

1 доза містить нітрогліцерину розведеного в перерахуванні на 100 % нітрогліцерин – 0,4 мг

**Відправте жабу у відпустку!**



**Єдиний вітчизняний нітрогліцерин у формі спрею  
для швидкого купірування нападу стенокардії**

### ІЗО-МІК

1 мл концентрату містить ізосорбиду динітрату 1 мг; 1 доза спрею містить ізосорбиду динітрату водного в перерахуванні на 100 % ізосорбиду динітрат – 1,25 мг

**ІЗО-МІК рятує життя!**



- Єдиний вітчизняний ізосорбиду динітрат в ін'єкційній формі
- У формі спрею для профілактики та усунення нападів стенокардії

### ДИКОР ЛОНГ

Таблетки пролонгованої дії № 50

1 таблетка містить 20, 40 або 60 мг ізосорбиду динітрату

**Звільнення від ішемії!**



**Єдиний вітчизняний пролонгований ізосорбиду динітрат  
для профілактики і тривалого лікування стенокардії**

\*За даними PROXIMA RESEARCH. Sale out в упаковках 2019.



НАЙКРАЩЕ РОБИМО ДОСТУПНИМ!

МІКРОХІМ

УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ





# КОРВІТИН

## КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ  
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО  
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ  
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ  
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ  
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.



# Кінцеві продукти глікування та їхні рецептори при серцево-судинних захворюваннях

**Кінцеві продукти глікування (КПГ) – гетерогенна група речовин, що утворюються при взаємодії цукрів і активних карбонільних сполук із білками й ліпідами. А.І. Шевцова та В.А. Ткаченко (Дніпровська медична академія МОЗ України) розглянули роль КПГ та їхніх рецепторів у патогенезі й діагностиці серцево-судинних захворювань (ССЗ), не пов'язаних із цукровим діабетом (ЦД). Представляємо до вашої уваги огляд даного матеріалу, опублікованого у журналі Гродненського державного медичного університету Білорусі (2019; Т. 17, № 1: 11–16).**

КПГ – група сполук, які формуються при взаємодії білків, нуклеїнових кислот і амінофосфоліпідів із редуковальними цукрами або активними карбонільними сполуками (АКС). Традиційно утворення й токсичні ефекти КПГ і АКС в організмі людини пов'язували із тривалою гіперглікемією, зумовленою ЦД. Однак роботи останніх років свідчать про значно ширший спектр патологічних станів, асоційованих із накопиченням цих продуктів. Показано, що концентрація КПГ збільшується при старінні організму, запаленні й нефропатії, атеросклерозі, нейродегенеративних та інших захворюваннях (Lingelbach et al., 2000; Petrica et al., 2015; Deluyker et al., 2017; Li et al., 2012).

## Шляхи утворення і метаболізм КПГ

Джерелом КПГ в організмі можуть бути харчові продукти, що пройшли обробку при високій температурі (екзогенні КПГ), а також обмінні процеси, які здатні призвести до утворення ендогенних КПГ. Найбільшу частку в формуванні останніх вносять реакції неферментативного глікування, утворення АКС у процесі метаболізму глюкози і окислювальний стрес. Відомо, що неферментативне глікування починається з формування основ Шиффа та продуктів Амадори при взаємодії глюкози або фруктози з аміногрупами радикалів амінокислот, азотистих основ і фосфоліпідів. У процесі наступних реакцій розщеплення, дегідратації, окислення і конденсації ці ранні продукти глікування перетворюються на стабільні КПГ. Продукти гліколізу – гліцеральдегідфосфат і діоксиацетонфосфат – можуть перетворюватися на такі АКС, як гліоксаль і метилгліоксаль. Ці речовини метаболізуються повільніше, а їхня реактогенність щодо взаємодії з білками у 10–20 тис. разів перевищує таку глюкози і фруктози (Лозінська, 2012).

Крім гліколітичного розпаду глюкози, джерелом АКС може бути поліоловий шлях перетворення глюкози, який відбувається під дією альдозоредуктази, що містить нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ) і сорбітолдегідрогенази, у складі якої є нікотинамідаденіндинуклеотид. У нормальних умовах цей шлях незначущий і метаболічно спрямований на утворення фруктози та синтез глюкозаміну. Однак при патологічних станах суттєва частка глюкози залучається до процесу, що призводить до утворення таких АКС, як глюкозон і дезоксиглюкозон із наступним формуванням КПГ (Lorenzi et al., 2007).

Також АКС можуть утворитися при активації окислення ліпідів і нуклеотидів, у процесі метаболізму кетонів тіл, при розпаді треоніну та гліцину (Vistoli et al., 2013). АКС інактивуються за участю глутатіону та специфічних ферментів: гліоксалази I і II, альдегіддегідрогенази і редуктази. Порушення їхньої активності призводить до накопичення КПГ-модифікованих білків і погіршення функцій останніх.

Глікування відбувається в усіх тканинах і біологічних рідинах організму людини: навіть за нормальних фізіологічних умов від 1 до 5% білків містять КПГ-модифіковані ділянки. Такі білки розпізнаються убіквітин-протеасомною системою та піддаються протеолізу з утворенням глікованих пептидів і модифікованих амінокислот. Деградація внутрішньоклітинних КПГ-модифікованих білків може відбуватися також під дією лізосомальних ферментів, а позаклітинних – матриксних металопротеїназ. Продукти гідролізу надходять у кров і елімують переважно з сечею. При порушенні їхнього виведення збільшується вміст КПГ у крові й різних тканинах, зокрема серцевому м'язі та паренхімі нирок (Rabbani, Thornalley, 2015).

## Рецептори КПГ

Метаболізм КПГ не обмежується їхнім утворенням і виведенням. Циркулюючі КПГ зв'язуються з рецепторами й активують у клітинах цілу низку сигнальних систем, відповідальних за імунні й запальні реакції, процеси апоптозу, проліферації та клітинної міграції (Schmidt et al., 2000).

Окрім того, виявлені ще кілька типів КПГ-зв'язувальних рецепторів, що позначаються як AGER, серед яких особливе місце займає комплекс AGE-R3/galectin-3. Він забезпечує процеси міграції, адгезії, зростання і диференціювання клітин, а також модуляції імунної відповіді (Pricci et al., 2000). Показано, що комплекс AGE-R3/galectin-3 разом зі специфічними рецепторами КПГ (RAGE) беруть участь у диференціюванні гладких м'язів судин і розвитку атеросклеротичних змін судинного ендотелію (Menini et al., 2013).

Рецептори КПГ наявні на поверхні клітин практично всіх тканин. Зв'язування КПГ із рецепторами не тільки призводить до їхньої деградації, але й спричиняє включення різних механізмів внутрішньоклітинної сигналізації, що регулюють транскрипцію генів цитокінів, хемокинів та їхніх рецепторів, молекул адгезії, матриксних металопротеїназ, а також проліферацію, диференціювання, виживання і міграцію клітин, фагоцитоз і автофагію. Варто підкреслити, що сигнальні шляхи, що активуються, і наслідки взаємодії КПГ із RAGE залежать від типу клітини, ідентичності та локальної концентрації лігандів, тому патологічні ефекти КПГ слід розглядати у контексті їхнього специфічного впливу на певні клітини і тканини (Ott et al., 2014; Xue et al., 2016). Порушення рівноваги в системі КПГ-RAGE провокує карбонільний стрес і супроводжується патологічними змінами у різних тканинах.

## Рецептор-незалежні кардіотоксичні ефекти КПГ

У низці досліджень показано, що карбонільний стрес супроводжується дисфункцією мітохондріальних білків, збільшенням утворення активних форм кисню і порушенням взаємодії клітин з екстрацелюлярним матриксом (Neviere et al., 2016; Rabbani, Thornalley, 2014). Останнє пояснюється тим, що позаклітинне накопичення КПГ викликає зміни структури і функцій компонентів матриксу. Так, КПГ-модифікації колагену I типу змінюють його здатність зв'язувати розчинні білки плазми, зокрема ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) й імуноглобуліни G, внаслідок чого розвивається проатерогенний стан (Ahmad et al., 2013). Глікування білків базальної мембрани спричиняє утворення поперекових зшивок, потовщення базальної мембрани, зниження еластичності судинної стінки і прискорення розвитку атеросклерозу (Aronson, 2003). Нещодавно встановлено особливу роль високомолекулярних КПГ (ВМКПГ) у розвитку кардіоваскулярних порушень. В експериментальних дослідженнях показано, що ін'єкції ВМКПГ викликають серцеву дисфункцію у щурів, що характеризувалася гіпертрофією стінки, збільшеною сферичністю серця, зниженням його скоротливості при збереженні фракції серцевого викиду. Тривала інфузія ВМКПГ індукувала виразний фіброз серця (Li et al., 2012; Deluyker et al., 2016).

Погіршення функції ендотелію при карбонільному стресі може бути викликане не лише змінами його структурних білків, але й порушенням їхньої взаємодії з протеїнами плазми. Так, у дослідях *in vitro* показано, що інкубація ендотеліальних клітин із глікованим альбуміном призводить до зменшення метаболічної та проліферативної активності, життєздатності клітин ендотелію, посилення їхніх прокоагулянтних властивостей та активації запальних реакцій (Khan et al., 2015).

## Довідка «ЗУ»

**КОРВІТИН («БХФЗ», Україна)** – препарат, що успішно застосовують, зокрема, як кардіопротектор при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда, гострій і хронічній серцевій недостатності, для лікування та профілактики реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітерувальний атеросклероз черевної аорти, периферичних артерій тощо. До складу лікарського засобу входить комплекс кверцетину з повідомом.

Кверцетин має властивості модуляторів активності ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез у клітинах оксиду азоту, протеїназ та ін. Кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні міокарда. Він також чинить антиоксидантну та імуномодуляторну дію, знижує вироблення цитотоксичного супероксид-аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і рівень їхньої активації. Кверцетин гальмує продукцію прозапальних цитокінів інтерлейкінів-1/-8, відтак сприяє зменшенню об'єму некротизованого міокарда і посиленню репаративних процесів. Механізм захисної дії кверцетину також пов'язаний із запобіганням підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та активації їхньої агрегації з гальмуванням процесів тромбогенезу.

Кверцетин практично нетоксичний. Крім того, він сам чинить антиоксидантний ефект, зокрема, може захищати міокард від шкідливої дії ацетальдегіду (Зупанець та співавт., 2011).

Карбонільний стрес і утворення КПГ викликають також структурно-функціональні зміни факторів згортання крові, таких як антитромбін III, тромбомодулін, проконвертин і фактор Вільбранда. При цьому створюються умови для формування прокоагулянтного стану системи гемостазу. КПГ також впливають на стабілізацію фібринового згустка (Ott et al., 2014).

КПГ-модифікації призводять до зміни властивостей ліпопротеїнів крові. Так, модифікація ЛПНЩ метилгліоксалем індукує їхнє перетворення на дрібні, щільніші частинки з високою афінністю до сульфатованих протеогліканів артеріальної стінки (Rabbani et al., 2011). З іншого боку, метилгліоксаль викликає реструктуризацію апопротеїну A1, що зумовлює збільшення маси ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), зниження їхньої стабільності і зменшення часу напіввиведення (Godfrey et al., 2014). Такий різноспрямований ефект метилгліоксалу на ЛПНЩ і ЛПВЩ спричиняє розвиток атеросклерозу.

Шкідливу дію КПГ на кардіоміоцити пов'язують також з активацією запалення та індуцією апоптозу – процесів, патогенетично асоційованих із розвитком атеросклерозу і гострого інфаркту міокарда. Показано, що розрив атеросклеротичної бляшки супроводжується вивільненням у кров медіаторів запалення і корелює зі збільшенням у судинному руслі вмісту АКС і КПГ, зокрема метилгліоксалу і карбоксиметилізіну. Імуногістохімічні дослідження виявили накопичення КПГ переважно в макрофагах навколо некротичної кори пошкодженої атеросклеротичної бляшки та їхню колокалізацію з каспазою-3. При цьому вміст матричної рибонуклеїнової кислоти, що кодує експресію гліоксалази – основного ензиму детоксикації КПГ, у пошкодженій бляшці був на 13% меншим, ніж у стабільній (Hanssen et al., 2014).

Рецептор-залежні ефекти КПГ, що призводять до розвитку ССЗ, зумовлені активацією процесів запалення, апоптозу, ангіогенезу, кальцифікації та генерації АФК в ендотеліоцитах, клітинах гладкої мускулатури, моноцитарно-макрофагальної системи і тромбоцитах. Ще у 90-х рр. XX ст. встановлено, що зв'язування КПГ, особливо карбоксиметилізіну, з RAGE на поверхні моноцитів індукує продукцію інтерлейкіну 1, фактора некрозу пухлини, а також інсуліноподібного фактора росту, що веде до посилення запальних реакцій і процесів хемотаксису (Ramasamy et al., 2012). Запальні реакції провокують відкладення кальцію в судинному руслі й серцевій тканині, причому характер кальцифікації залежить від типу рецептора, з яким зв'язуються КПГ. Показано, що мікрокальцифікація зумовлює формування атеросклеротичної бляшки, тоді як макрокальцифікація перешкоджає запаленню і стабілізує її (Pugliese et al., 2015).

## Інгібітори карбонільного стресу в лікуванні ССЗ

Дотепер накопичилася достатня кількість даних, які свідчать про перспективність застосування інгібіторів карбонільного стресу в лікуванні ССЗ. Особливий інтерес представляють біофлавоноїди, один з яких – кверцетин – широко використовують у кардіології. Крім антиоксидантної активності, він може дозозалежно пригнічувати утворення КПГ шляхом зв'язування АКС; при цьому комплекси кверцетин-АКС зберігають антиоксидантну активність (Li et al., 2014). У низці досліджень продемонстровано, що ці ефекти кверцетину зумовлені його здатністю регулювати експресію та активність ферментів, що нейтралізують активні карбонільні сполуки (Liu et al., 2017). Хороші результати показав Корвітин – водорозчинний препарат кверцетину (Tkachenko et al., 2018).

Статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту також знижують токсичні ефекти КПГ – пригнічують експресію RAGE і підвищують рівень розчинних рецепторів до цих продуктів (Prasad, Tiwari, 2017). Встановлено, що допроцедурна терапія статинами зменшує ризик некротизованих тканин після ревааскуляризації завдяки їхній здатності збільшувати поглинання КПГ і АФК розчинними рецепторами, а також пригнічувати синтез матриксних металопротеїназ, відповідальних за розрив атеросклеротичних бляшок (Paradela-Dobargo et al., 2013). Отримано перші позитивні результати при використанні рекомбінантних sRAGE у лікуванні запальних хвороб і ССЗ (Lee et al., 2018). Нещодавно стала доступною робота, в якій обговорюються кардіопротекторні властивості сульфатованих полісахаридів і гліциризину. В основі їхньої дії лежить здатність пригнічувати димеризацію RAGE та їхнє зв'язування з лігандами, що викликають запальну відповідь (Rouhiainen et al., 2018).

Таким чином, інгібування процесів утворення КПГ та їхньої взаємодії з RAGE при одночасному збільшенні циркулюючих рецепторів до КПГ відкривають нові перспективи в лікуванні запальних захворювань і ССЗ.

Підготувала **Олена Коробка**







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

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

**Єдиний НОАК з проспективно дослідженою, спеціальною дозою для пацієнтів із порушенням функції нирок<sup>4,5</sup>**

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

**Ксарелто**  
Ривароксабан

**КСАРЕЛТО®:** Таблетки, покриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, покриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. 1 таблетка, покриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Точна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та інших чинників факторів ризику, таких як: постійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Застосування або стан, що супроводжується значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлики з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очей, нещодавній внутрішньоочеревний кроволив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, анемія, судин або значні за розміром внутрішньоочеревні або внутрішньоочеревні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (ендоксапирин, далтепарин і т.д.), ривароксабаном (фондапаринус і т.д.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, апіксабан, дабігатран і т.д.), окрім специфічних обставин перекладу на альтернативну антикоагулянтну терапію або коли нефракціований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритої катетера центральної вен або артерії. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу В та С (за класифікацією Чайлда-Пью). Діти віком до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** часті (частота від ≥ 1/100 до < 1/10) – анемія (включаючи відомі лабораторні параметри), запам'ятована, головний біль, очний кроволив (включаючи кроволив у кон'юнктиву), артеріальна гіпотензія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркани, кровотечі з ясен, шлунково-кишкові кровотечі (включаючи ретельну кровотечу), біль у шлунково-кишковому тракті та жовті, диспепсія, нудота, запор, діарея, блювання, свербіж (включаючи нечасті випадки генералізованого свербіжу), висипання, ексіма, шкірний та піщаний кроволив, біль у кінцівках, ургентний кроволив (включаючи гематурию/менорію), порушення функції нирок (включаючи підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові), гарячка, периферичний набряк, запальне погіршення самопочуття із зниження активності (включаючи втомированість та астено), підвищення рівня трансаміназ, постпроцедурна кровотеча (включаючи післяопераційну анемію та кровотечу з рани), синці, секрети з рани. Детальна інформація про побічні реакції наведена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Ризик розвитку кровотеч. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнт, який приймає Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом при застосуванні, що супроводжується підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. **Дозування.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, чи дозу також з максимальною рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. **ТОВ «БАЙЕР»:** 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б. Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01. [www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)

КУЛМKT11.2017.0023

З М І С Т

| КАРДІОЛОГІЯ                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Кінцеві продукти глікування та їхні рецептори при серцево-судинних захворюваннях                                                                                | 3  |
| Вторинна профілактика венозного тромбоемболізму у світлі нових рекомендацій Європейського товариства кардіологів                                                | 9  |
| Гострі та хронічні коронарні синдроми: що нового в останніх європейських рекомендаціях?                                                                         | 10 |
| Ефективність нітропрепаратів у лікуванні стенокардії в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця                                                          | 12 |
| M.I. Лутай, І.П. Голікова, Л.М. Ткаченко                                                                                                                        |    |
| Можливості нових пероральних антикоагулянтів у межах антитромботичної терапії осіб із високим серцево-судинним ризиком                                          | 17 |
| Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції                                                                                                       | 21 |
| В.О. Шумаков                                                                                                                                                    |    |
| Атріовентрикулярні блокади: звертаємося до підручника                                                                                                           | 34 |
| РЕВМАТОЛОГІЯ                                                                                                                                                    |    |
| Порівняльний вплив неомильних речовин авокадо, соєвих бобів та целекоксибу на олігомерний матричний протеїн хряща у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба | 7  |

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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



ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**IMF** XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ  
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, EF

Генеральний партнер: Canon

**19–21 травня 2020 року**

NOVE MISCHE PROVEDENNYA FORUMU

Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ 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



ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ<sup>1</sup>

більш ніж  
у 112 країнах світу<sup>2</sup>



ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ<sup>3,4</sup>

**Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія®.** **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія® - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія® протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія® застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто:  $\geq 1/10$ , часто:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовивідного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрія, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, екхімоз, астенія/втома, грипоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія® в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>†</sup> - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. 1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)<sup>5</sup>. 2. Внутрішні дані компанії MSD. 3. А.Е. Каратеев, Еторикоксиб — новий селективний інгібітор циклооксигенази-2, Современная ревматология №2, 2009. 4. Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія®, UA/10704/01/01-04. Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00009. Матеріал затверджений для друку: листопад 2019 р. Матеріал дійсний до: квітень 2020 р.



## ПРЕС-РЕЛІЗ


**мікрохім**  
 УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

**Фармацевтична компанія «Мікрохім»  
та Інститут кардіології  
об'єднали зусилля в лікуванні  
тяжкого орфанного захворювання**

Науково-виробнича компанія «Мікрохім» та Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України підписали меморандум про співпрацю з метою забезпечення безперервного доступу українських пацієнтів, які страждають на легенево-артеріальну гіпертензію, до сучасного лікарського засобу вітчизняного виробництва. Про це повідомляє прес-служба підприємства.

Співпраця передбачає не тільки повне і безкоштовне забезпечення всіх діагностованих в Інституті пацієнтів препаратом вітчизняного виробництва «НО-ЛАГ», але й реалізацію більш поглиблених індивідуальних підходів до терапії даним засобом на основі терапевтичного лікарського моніторингу.

Як зазначає перший заступник гендиректора «Мікрохім» Ірина Скороход, ринок лікарських засобів для терапії орфанних захворювань дуже специфічний. Такі захворювання не мають масового характеру, тому дозволити собі розробку і випуск препаратів для їхнього лікування можуть здебільшого лише транснаціональні фармгиганти. Вартість цих лікарських засобів, відповідно, дуже висока. Саме щодо орфанних препаратів такі категорії, як соціальна значимість і економіка їхнього виробництва знаходяться у протиріччі, внаслідок чого дана група пацієнтів стає більш уразливою. Тим паче в Україні.

«Знаючи все це, ми прийняли виклик, — зауважує пані Ірина, — і торік створили генеричний препарат «НО-ЛАГ» для терапії легеневої артеріальної гіпертензії. Він у рази дешевше як оригінального лікарського засобу, так і ввезених генеричних копій. Своїм співвітчизникам, які цього потребують, тепер ми передаватимемо препарат безкоштовно за сприяння Інституту кардіології. Це реальна допомога конкретним людям у лікуванні важкого недугу. Ми бачимо в цьому соціальну місію компанії: за першої-ліпшої можливості допомагати тим, хто найбільше цього потребує».

Варто відзначити, що препарат «НО-ЛАГ» був розроблений за рекомендацією керівника відділення симптоматичних гіпертензій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України професора Ю.М. Сіренка. Колектив підприємства бачить продовження співпраці не тільки в безкоштовному забезпеченні пацієнтів цим препаратом. Разом із відділенням, очолюваним професором Ю.М. Сіренком, «Мікрохім» планує розпочати впровадження у практику більш адресного лікування із застосуванням терапевтичного лікарського моніторингу. Такі підходи лежать в основі індивідуальної медицини і вже широко використовуються у світовій практиці.

НО-ЛАГ — генерик оригінального препарату Ревацио (Pfizer), біоеквівалентність якого було доведено у відкритому рандомізованому дослідженні за участю 48 здорових добровольців 2017 р.

На сьогодні в Україні налічується (офіційно!) менш ніж 1 тис. осіб із легеневою артеріальною гіпертензією, серед яких близько двох третин — жінки. Без специфічного лікування захворювання характеризується вкрай несприятливим фіналом. Виживання хворих протягом трьох років становить менш ніж 50%, тоді як на тлі безперервної терапії такі пацієнти можуть повноцінно жити десятиліттями.

Із детальнішою інформацією можна ознайомитися на сайті <https://microkhim.com.ua>

Сергій Копилець  
тел. 095-879-95-66  
press@microkhim.com



## З М І С Т

## РЕВМАТОЛОГІЯ

## Дотримання режиму біологічної терапії

## та оцінка витрат у пацієнтів

із ревматоїдним артритом ..... 18

## Новітні підходи в лікуванні остеоартриту:

## сучасний стан проблеми

О.Б. Яременко ..... 22

## Рекомендації з лікування остеоартрозу:

спільні положення та дискусійні питання ..... 26

Новини ревматології у 2019 році ..... 28

## Харчовий менеджмент осіб із подагрою:

## уявна простота

І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна, С.Х. Тер-Вартанян ..... 30

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

## Рекомендації щодо лікування

## й профілактики цукрового діабету,

предіабету та серцево-судинних захворювань ..... 15

## Інфаркт міокарда при вузликовому поліартеріїті

Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, А.Б. Безродний, М.І. Шевчук ..... 38

## СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

## Настанови щодо ведення пацієнтів

## із цукровим діабетом

та серцевою недостатністю ..... 23

Оновлення в лікуванні серцевої недостатності ..... 24

## ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться у 2020 році!

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2020 році.

## ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА 2020 РІК

**26 березня**  
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
**«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»**  
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

**14-15 травня**  
м. Київ

Науково-практична конференція **«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГЕПАТОЛОГІЇ»**  
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

**4-5 вересня**  
м. Кам'янець-Подільський

Науково-практична конференція з міжнародною участю **«ПОДІЛЬСЬКІ ДНІ ОНКОЛОГІЇ. Сучасні акценти діагностики та лікування злоякісних новоутворень грудної залози, легень, шкіри»**

Хмельницька обласна державна адміністрація  
 Департамент охорони здоров'я Хмельницької ОДА  
 КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» ХОР  
 Українське науково-медичне товариство онкологів  
 Національний інститут раку  
 ГО «Асоціація онкологів Хмельниччини»

**02 жовтня**  
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
**«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ»**  
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

**28 жовтня**  
м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю  
**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ»** До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця  
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

**5-7 листопада**  
м. Київ

II Науковий конгрес з міжнародною участю **«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**  
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

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

## ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ

**Media.med**

Попередня реєстрація можлива на сайті – [mediamed.com.ua](http://mediamed.com.ua)  
 Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38 098 080-72-66 E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)  
[www.mediamed.com.ua](http://www.mediamed.com.ua) @mediamedconferences



# Порівняльний вплив неомильних речовин авокадо, соєвих бобів та целекоксибу на олігомерний матричний протеїн хряща у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба

**Остеоартрит (ОА) – найпоширеніше хронічне захворювання суглобів, що супроводжується значним больовим синдромом, деформацією суглобів, руйнуванням суглобового хряща й субхондральної кістки та зрештою призводить до втрати працездатності. З огляду на те, що середня тривалість життя у світі збільшується, кількість осіб із даною патологією також зростає. Представляємо до вашої уваги огляд дослідження іранських вчених T. Neogi et al. щодо впливу неомильних речовин авокадо і сої (НРАС) та целекоксибу на рівень олігомерного матричного протеїну хряща (ОМПХ) у сироватці крові в пацієнтів із ОА колінного суглоба. Отримані результати опубліковані у виданні Rheumatology Research Journal (2019; Vol. 4, № 2: 71-75).**

Олігомерний матричний протеїн хряща – член суперродини тромбоспондинів, зокрема тромбоспондину-5 (Adams, Lawler, 2004; Hankenson et al., 2005). Цей глікопротеїн здатний зв'язувати молекули колагену I та II типу і таким чином сприяти більш швидкому та посиленому фібрилогенезу колагену. При цьому молекула ОМПХ одночасно зв'язується з декількома молекулами колагену, розміщує їх дуже близько та сприяє їхньому з'єднанню при формуванні фібрил (Rosenberg et al., 1998).

Рівень ОМПХ у сироватці крові використовується як діагностичний показник руйнування хряща при суглобових розладах, як-от ОА, ревматоїдний артрит, травми та інтенсивна активність (Posey, Hecht, 2003). Синтез і надмірна кількість ОМПХ суттєво зростає на ранніх, зокрема, доклінічних стадіях ОА (Lorenzo et al., 2004). Отже, цей білок також має прогностичне значення для раннього виявлення пацієнтів із прогресувальним ОА і продемонстрував перспективні результати як показник моніторингу лікування (Verma, Dalal, 2013; Song et al., 2012; Tseng et al., 2009).

У складі схем комплексного лікування ОА зазвичай призначають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкозамін (Hellio Le Graverand-Gastineau, 2010). Проте ефективність глюкозаміну при ОА колінних суглобів суперечлива (Petersen et al., 2010; Ringdahl, Pandit, 2011). Своєю чергою НПЗП можуть асоціюватися з певними несприятливими наслідками (Ringdahl, Pandit, 2011; Day, Graham, 2013).

Рослинні комбінації можуть бути ефективними в контексті гальмування руйнування хрящів і асоціюватися з нижчою частотою небажаних явищ, ніж НПЗП, а отже, їхнє детальне вивчення є важливим. НРАС (дві частини сої та одна – авокадо) показали перспективні результати у клінічних випробуваннях щодо зменшення інтенсивності болю, покращення функції суглобів та зменшення залежності від знеболювальних засобів у пацієнтів з ОА (Christiansen et al., 2015).

Як свідчать автори, у жодному дослідженні досі не вивчали впливу НРАС на рівень ОМПХ у сироватці крові в осіб з ОА. Тому поточне дослідження спрямоване на оцінку та порівняння можливих ефектів суміші авокадо і сої та целекоксибу на рівень ОМПХ у сироватці крові в пацієнтів з ОА колінного суглоба.

## Матеріали та методи дослідження

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні взяли участь 60 пацієнтів з ОА колінного суглоба (38% чоловіків,

62% жінок; середній вік – 56±7 років). Середній вік та віковий розподіл груп статистично не відрізнялися (p>0,05). Критеріями включення були колінний ОА відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматологів (ACR), вік від 30 до 80 років, ОА колінного суглоба I або II стадії за класифікацією Келгрена – Лоуренса. Серед критеріїв виключення були вторинний остеоартрит, будь-який випадок непереносимості авокадо, сої або целекоксибу, неконтрольована артеріальна гіпертензія.

Пацієнтів, що пройшли відбір, рандомно розділили на дві групи:

- I група (n=30) отримувала суміш авокадо та сої (300 мг щодня перорально протягом двох місяців);
- II група (n=30) отримувала целекоксиб (200 мг/добу перорально впродовж двох місяців).

На початку дослідження, а потім щомісяця протягом двох місяців відбирали зразки венозної крові хворих для вимірювання сироваткового ОМПХ. Пацієнтам було дозволено застосовувати ацетамінофен або ацетамінофен-кодеїн за потреби.

## Результати дослідження

Усі 60 пацієнтів завершили дослідження. Перед початком лікування рівень ОМПХ у сироватці крові становив 14,5±1,4 і 13,9±1,4 од/л у групах НРАС та целекоксибу відповідно (p=0,052). Після першого місяця показник ОМПХ був 12,3±1,5 та 12,8 ± 1 од/л при застосуванні НРАС і целекоксибу відповідно (p=0,001). Через два місяці рівень ОМПХ склав 9,2±1,9 та 10,1±1,6 од/л у досліджуваних групах відповідно (p=0,066). Статистично значущої різниці щодо сироваткового ОМПХ між двома групами на кінець випробування не виявлено (p=0,06). Середній відсоток зменшення вмісту ОМПХ у пацієнтів, що отримували НРАС, становив 33,8%, целекоксиб – 30,3% (таблиця).

## Обговорення

Результати дослідження свідчать про зіставну ефективність двох режимів лікування ОА колінного суглоба, а саме препаратів НРАС і целикоксибу, щодо зниження рівня сироваткового ОМПХ. У даному випадку ОМПХ розглядався як показник руйнування хряща. Результати попередніх досліджень вказують на те, що ОМПХ є важливим компонентом хрящової матриці, та його рівень у пацієнтів з ОА колінного суглоба зростає, що пов'язано із прогресувальним

ураженням суглобового хряща (El-Arman et al., 2010; Hoch et al., 2011; Sharif et al., 2004; Erhart-Hledik et al., 2012). Вимірювання цього діагностичного та прогностичного маркера ОА є корисним для аналізу ефективності лікування (Das et al., 2015). Однак на сьогодні проведено недостатньо випробувань, присвячених вивченню даного показника (Petersen et al., 2010).

В обговорюваній роботі целекоксиб та НРАС сприяли зниженню рівня ОМПХ на 30,3 та 33,8% відповідно протягом двох місяців. Слід зазначити, що показник ОМПХ в обох групах також суттєво не відрізнявся до початку лікування, що вказувало на аналогічний ступінь тяжкості захворювання у групах та наприкінці дослідження.

Поточне дослідження є чи не першим, в якому вимірювали рівень ОМПХ на тлі лікування препаратами авокадо та сої у пацієнтів з ОА. Тому результати неможливо порівняти з попередніми роботами. Однак було показано доцільність

використання НРАС для симптоматичного лікування ОА завдяки їхній знеболювальній, антикатаболічній, хондропротекторній та протизапальній дії (Christiansen et al., 2015). На тлі приймання препаратів НРАС в осіб з ОА значно зменшувалася інтенсивність симптомів, покращувалися функції суглобів і знижувалася потреба у застосуванні НПЗП (Christiansen et al., 2015; Gluszkow, Stasiek, 2016; Maheu et al., 2014).

## Висновки

Таким чином, результати дослідження доводять, що рослинні препарати на основі неомильних речовин авокадо та сої є прийнятною альтернативою целекоксибу з порівнянною ефективністю щодо зниження сироваткового рівня ОМПХ. Проте дана робота мала кілька обмежень, зокрема, автори оцінювали лише ступінь руйнування хряща у пацієнтів, але не симптоми (наприклад, біль). Крім того, спостереження за хворими тривало лише два місяці. Цього може виявитися недостатньо для повної оцінки впливу ліків на ОМПХ. Отже, застосування НРАС для симптоматичного лікування хворих на ОА потребує подальшого ретельного вивчення.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



## ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомілювані сполуки олії авокадо і сої<sup>1</sup>

### ПОВЕРТАЄ ПАЦІЄНТІВ З ОА ДО АКТИВНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ<sup>2</sup>

- Унікальний подвійний механізм дії<sup>3,4,5</sup>
- Пролонгований ефект зберігається на протязі 2-х місяців після припинення терапії<sup>2</sup>
- Повертає до активного способу життя<sup>2</sup>

ЗРУЧНИЙ ПРИЙОМ

**1** капсула на добу 3 – 6 місяців<sup>1</sup>

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

**ПІАСКЛЕДИН® 300**  
300 мг неомілюваних сполук авокадо і сої

**ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ<sup>2</sup>**

**Коротка характеристика препарату**  
Синтезований препарат, олії сої неомілювані сполуки. Форма випуску: Капсули. Фармакотерапевтична група: Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС: M01A X26. Показання для застосування: Застосування у ревматології для лікування симптоматичного лікування остеоартрити колінних суглобів, Протипалеві. Підвищує чутливість до компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дослідження щодо застосування препарату за вагітності не проводились, тому застосування препарату 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 впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Діти. Застосовується лише дорослим. Спосіб застосування та дози. Застосовують дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їди, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. Передозування. Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних 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. Рідко (можливо виникати у 1 людини в 1000) гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, боловані, суєсть слизової оболонки рота, діарея, очікувана нудота, зменшення частоти прибирання, підвищення рівня білірубіну в крові. Крім того, можуть спостерігатися в окремих частотах такі явища: порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчівних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки в крові і таких як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтранспептидаза). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Небажано поєднувати ліки або препарати про окремі види прийому інших лікарських засобів. Паспортний 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися впливу. Уважати. По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому блистері по 1 блистеру у коробі з картоном. Категорія відпуску: Без рецепта. Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців опірності здоров'я для використання в професійній діяльності.

1. Інструкція для застосування лікарського засобу: ПІАСКЛЕДИН®300.  
2. Maheu 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. 1995;41:81-91.  
3. Abdel-L, et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J Exp Med. 2007;211:181-6.  
4. Boudine K, Fekraz N, Bogdanowicz P, Galka P, Gulbou G, Pujol JP, et al. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum. 1999;42:148-56.  
5. Henrotin YE, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. J Rheumatol. 2003; 30:1825-34.

**LABORATOIRES EXPANSION**  
1 place des Saisons –  
92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE  
Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00  
[www.expansion.com](http://www.expansion.com)

**dileo**  
FARMA

044119, м. Київ,  
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф. 404.  
тел.: (044) 538-01-26,  
факс: (044) 538-01-27  
[dileo-farma.com.ua](http://dileo-farma.com.ua)



**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 фізіотерії 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](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

**Контактні телефони:**

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

Газета віддрукована в ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,  
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50.

Підписано до друку: березень 2020 р.  
Замовлення № 0148. 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:  
UA 253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк»,  
МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: **Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2**  
Телефон/факс відділу передплати **(044) 364-40-28**  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |                                           |                       |                                                |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
| ПОВІДОМЛЕННЯ | Отримувач платежу: <b>ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»</b><br>Код ЄДРПОУ <b>38419785</b> Пр/р <b>UA 253510050000026007628853200</b><br>Банк отримувача: <b>ПАТ «УкрСиббанк»</b> МФО: <b>351005</b><br>Платник: _____ П.І.Б. _____<br>Поштовий індекс та адреса платника _____ | Вид платежу<br><b>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».<br/>Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія.<br/>Кардіохірургія»</b><br>(передплатний індекс – 37639) | Період<br><b>12 місяців<br/>(2020 р.)</b> | Сума<br><b>570,00</b> | Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р. |
|              | Отримувач платежу: <b>ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»</b><br>Код ЄДРПОУ <b>38419785</b> Пр/р <b>UA 253510050000026007628853200</b><br>Банк отримувача: <b>ПАТ «УкрСиббанк»</b> МФО: <b>351005</b><br>Платник: _____ П.І.Б. _____<br>Поштовий індекс та адреса платника _____ | Вид платежу<br><b>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».<br/>Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія.<br/>Кардіохірургія»</b><br>(передплатний індекс – 37639) | Період<br><b>12 місяців<br/>(2020 р.)</b> | Сума<br><b>570,00</b> | Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р. |
| Касир        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |                                           |                       |                                                |
| КВИТАНЦІЯ    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |                                           |                       |                                                |
| Касир        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |                                           |                       |                                                |





# Вторинна профілактика венозного тромбоемболізму у світлі нових рекомендацій Європейського товариства кардіологів

За матеріалами III науково-практичної конференції «Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції» (11 жовтня 2019 року, м. Київ)

**Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – мультидисциплінарна проблема, яка насамперед потребує своєчасної оцінки факторів ризику та ефективної профілактики тромбоемболічних подій, зокрема тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Про сучасні підходи до лікування та профілактики ВТЕ розповів старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай.**

У вересні цього року з'явилися оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики й терапії осіб із гострою ТЕЛА. Лікувальна тактика, як і раніше, визначається стратифікацією ризику в кожного пацієнта. Так, тромболітична терапія необхідна хворим високого ризику та може бути розглянута у пацієнтів із проміжним високим ризиком (підвищення рівня тропоніну в крові, наявна дисфункція правого шлуночка) і нестабільною гемодинамікою (Konstantinidis et al., 2019). Після проведення тромболізу обов'язково призначають антикоагулянти.

Безумовно, в більшості (80-90%) хворих саме антикоагулянтна терапія (АКТ) є основою лікування та вторинної профілактики ВТЕ. При цьому виділяють три послідовні фази АКТ:

- початкова терапія (від 5 до 21 дня);
- тривала терапія (від 5 днів до 3 місяців);
- пролонгована терапія (понад 3-6 місяців).

Початкова і тривала фази АКТ – це два обов'язкові періоди лікування для всіх пацієнтів із ТЕЛА. В більшості випадків як стартову АКТ використовують парентеральні антикоагулянти – нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс.

У хворих на ТЕЛА високого ризику (5-10%) препаратом вибору на початковому етапі є НФГ. У деяких пацієнтів із ТЕЛА низького ризику можна відразу застосовувати прямі оральні антикоагулянти (ПрОАК): ривароксабан або апіксабан. При цьому під час початкової фази терапії використовують лікувальні дози препаратів.

Слід зауважити, що саме з другої фази АКТ розпочинається вторинна профілактика ВТЕ, що передбачає призначення профілактичних доз антикоагулянтів. Насамперед у такій ситуації рекомендоване застосування ПрОАК або антагоністів вітаміну К (варфарин). Якщо обирають варфарин для тривалої фази лікування, його використовують одночасно з парентеральними антикоагулянтами. При цьому останні відмінняють після досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах 2,0-3,0 як мінімум протягом двох днів.

Найскладнішим моментом під час проведення АКТ є розв'язання питання щодо доцільності її пролонгації. Згідно з останніми рекомендаціями, всіх пацієнтів із ТЕЛА, залежно від ризику

розвитку повторних ВТЕ, поділяють на такі категорії: низького, проміжного та високого ризику. Особи з низьким ризиком – це хворі, в яких первинна тромбоемболія виникла на тлі дії великого тимчасового або зворотного фактора (оперативне втручання із загальною анестезією понад 30 хв, ліжковий режим більш ніж три дні, переломи, іммобілізація). У цих випадках можна відмінити АКТ через три місяці (I, B).

Пацієнти з проміжним ризиком рецидиву ВТЕ – це хворі з ідіопатичною ТЕЛА, запальними захворюваннями кишечника, активним автоімунним процесом та ВТЕ, що виникли після малого хірургічного втручання тривалістю менше ніж 30 хвилин. У таких випадках слід розглянути застосування пролонгованої пероральної АКТ невизначеної тривалості (IIa, A). Також до цієї категорії відносять хворих після довготривалого перельоту, в яких розвинулася ТЕЛА чи тромбоз глибоких вен (ТГВ).

Пацієнти з дуже високим ризиком рецидивування ВТЕ – це особи з активним злоскісним новоутворенням або повторними ВТЕ, або тромбофіліями (антифосфоліпідний синдром, дефіцит антитромбіну III, протеїну S). У цій категорії хворих пероральну АКТ призначають на невизначено довгий період часу, інколи – пожиттєво. Під час пролонгованої АКТ необхідно регулярно (кожні 3-6 місяців) оцінювати тромботичний та геморагічний ризик, а також перевіряти переносимість і прихильність до терапії, функцію нирок і печінки (I, C).

Крім того, існують додаткові фактори ризику, що свідчать на користь продовження АКТ у пацієнтів після перенесеного ВТЕ ускладнення. Так, у чоловіків вірогідність рецидиву ТЕЛА більша на 75%, ніж у жінок. В середньому ТЕЛА рецидує частіше за ТГВ. При цьому ТГВ нижніх кінцівок проксимальної локалізації рецидує вдвічі частіше, аніж ТГВ дистальної локалізації. Також підвищений рівень D-димера на тлі тривалої та пролонгованої АКТ асоційований зі зростанням ризику тромбоемболій.

Варто зазначити, що через шість місяців АКТ у пацієнтів без онкопатології після перенесеної ТЕЛА можна знизити дозу ПрОАК. Так, дозу апіксабану можливо зменшити до 2,5 мг двічі на добу, а ривароксабану – до 10 мг/добу (IIa, A).

Безумовно, АКТ часто асоційована з високим геморагічним ризиком, тому під час фази пролонгованої терапії, згідно з останніми рекомендаціями, можна розглянути використання аспірину або сулодексиду (IIb, B). З одного боку, ефективність цих препаратів менша, ніж антикоагулянтів. Але з іншого, дуже важливо, що у пацієнтів із високим ризиком кровотеч, яким неможливо призначити АКТ із метою профілактики ВТЕ, аспірин і сулодексид дозволяють суттєво знизити тромботичний ризик, не підвищуючи геморагічний.

Сулодексид – це глікозаміноглікан природного походження з антитромботичною та профібринолітичною активністю. В його хімічній структурі основною часткою (80%) є гепариноподібна фракція, завдяки чому здійснюється вплив практично на ті ж фактори згортання крові, що й під час дії антикоагулянтів. Але сулодексид, на відміну від гепарину, не змінює основних показників коагулограми, тому постійний лабораторний моніторинг гемостазу не потрібний.

Механізм антитромботичної дії сулодексиду полягає у пригніченні активованих Ха-фактора та тромбіну через взаємодію з антитромбіном III (гепариноподібна фракція) або кофактором II гепарину (фракція дерматансульфату).

Ще один не менш важливий компонент у хімічній структурі сулодексиду – дерматансульфат, який сприяє нормалізації функцій ендотелію, відновленню глікокаліксу (структурний компонент клітинної мембрани). Це зумовлює зменшення ендотеліальної дисфункції, яка є однією з основних патогенетичних передумов формування венозних тромбозів.

Слід відмітити, що сулодексид довів свою ефективність у профілактиці венозних тромбозів у декількох клінічних дослідженнях. Наприклад, у багатоцентровому (43 центри в 7 країнах Європи) рандомізованому дослідженні SURVET взяли участь 615 пацієнтів (92% хворих на ТГВ і 8% – ТЕЛА). Застосування сулодексиду в дозі 500 ЛО двічі на день під час пролонгованої фази терапії ВТЕ дозволило знизити вірогідність повторних венозних тромбозів вдвічі порівняно із плацебо (24 ТГВ vs 12 ТГВ і 6 ТЕЛА vs 3 ТЕЛА відповідно). До того ж лікування не супроводжувалося виникненням значних кровотеч (Andreozzi et al., 2015).

Отже, призначення сулодексиду є хорошою альтернативою антикоагулянтам у пацієнтів із помірним ризиком повторних ВТЕ, які потребують пролонгованої АКТ, але мають високий геморагічний ризик.

Підготувала Людмила Оніщук



## Анкета читателя

Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

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

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

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

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

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

На какую тему? .....

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



# Гострі та хронічні коронарні синдроми: що нового в останніх європейських рекомендаціях?

Торік у жовтні в місті Києві в Інституті серця МОЗ України відбулася науково-практична конференція «Гострі та хронічні коронарні синдроми», де представили свої доповіді провідні фахівці у галузі кардіології та ендокринології. Особливу зацікавленість та привід для дискусії викликали окремі позиції європейських рекомендацій 2019 р. щодо діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому (ХКС).

Науковими модераторами конференції були завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов та заступник генерального директора Інституту серця МОЗ України з хірургії, к. мед. н. Віталій Богданович Дем'янчук.



**Генеральний директор Інституту серця МОЗ України (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Борис Михайлович Тодуров** представив у доповіді власні результати щодо екстреної хірургічної коронарної реваскуляризації у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ). За словами спікера, згідно з офіційною статистикою МОЗ України, кожний 7-й випадок ГІМ є летальним, тому своєчасна коронарна реваскуляризація у таких хворих є медичним втручанням, яке рятує життя.

В Інституті серця за період із січня 2011 по січень 2019 рр. в екстреному порядку було прооперовано 247 пацієнтів із ГІМ (<12 годин від початку захворювання), з яких у 42 випадках було діагностовано кардіогенний шок. При цьому ГІМ з елевациєю сегмента ST спостерігався у 192 хворих, а без елевачії сегмента ST — у 55. Крім того, 40 пацієнтам на доопераційному етапі були імплантовані стенти в інфаркт-залежних артеріях, але через неефективність стентування знадобилося екстрене оперативне втручання. Середній вік пацієнтів становив  $62 \pm 12,5$  років. Слід відмітити, що більшість осіб із ГІМ ( $n=167$ ) — це чоловіки.

За даними коронароентерокардіографії (КВГ), ураження стовбура лівої коронарної артерії спостерігалось у 171 пацієнта, а трисудинне ураження — в 219. Було проведено наступні оперативні втручання:

1. Аортокоронарне шунтування (АКШ) в умовах штучної фібриляції серця з інтермітуючим стисканням аорти та помірною гіпотермією ( $28^\circ\text{C}$ ).

2. АКШ на працюючому серці (off-pump). Маммарокоронарне шунтування кардіохірурги використовували тільки у гемодинамічно стабільних пацієнтів. При цьому у 201 випадку було проведено повну реваскуляризацію (шунтування не менш ніж трьох артерій). Госпітальна летальність становила 12,5% (померли 31 із 247 хворих).

Отже, досвід продемонстрував доцільність та ефективність виконання екстреної реваскуляризації міокарда у пацієнтів із ГІМ та нестабільною гемодинамікою, а також за неефективності інтервенційних втручань. При цьому, як вважає доповідач, методика проведення коронарного шунтування в умовах штучного кровообігу з використанням штучної фібриляції серця та інтермітуючого стискання аорти в осіб із ГІМ дозволяє досягти задовільних результатів.



**Професор кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н. Олена Акіндінівна Коваль** розглянула особливості ведення пацієнтів із ХКС у світлі нових європейських настанов. На відміну від рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013), у документі 2019 р. представлений новий мультифакторний підхід до генезу ішемії, внаслідок чого значно змінився алгоритм діагностики ХКС (Knutti et al., 2019).

Зокрема, в більшості випадків надають перевагу сучасним неінвазивним методам візуалізації ураження коронарних артерій (КА) та виявлення ішемії. Для визначення причин розвитку ішемії чимало експертів вважає за доцільне широке використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) у спеціальних режимах

та комп'ютерної томографії (КТ) із підрахунком вмісту кальцію (Sandoval et al., 2019).

Так, КТ-ангіографія рекомендована як початковий тест діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС). При цьому інвазивну ангіографію доцільно використовувати у наступних випадках:

- при типовій стенокардії за умови низького порогу фізичного навантаження і клінічно високого ризику ускладнень;
- при високій клінічній імовірності та виразних симптомах ІХС, які є рефрактерними до медикаментозної терапії.

Але в українських реаліях КТ-ангіографія менш доступна, ніж КВГ. За словами Олени Акіндінівни, у 2013 р. в Українському кардіологічному журналі була представлена публікація стосовно діагностики обструктивного атеросклерозу КА, коли професор разом із колегами використовували методику розрахунку індексу наявності коронарної обструкції. Цей показник являє собою співвідношення претестової імовірності ІХС до усередненої за 12 міокардіальними сегментами швидкості систолічного руху стінок лівого шлуночка (ЛШ). Претестова імовірність ІХС визначається згідно з таблицями, наведеними в рекомендаціях, відповідно до віку, статі та симптомів. При цьому лікар повинен диференціювати типові та атипичні симптоми стенокардії.

Слід зауважити, що показник претестової імовірності ІХС є дещо відносним. Наприклад, у настановах зазначено, що в жінок віком 55 років із типовими симптомами стенокардії претестова імовірність ІХС становить тільки 13%, що дуже сумнівно. Тому для встановлення вірного діагнозу важливо зіставити і проаналізувати дані анамнезу, клінічної картини та результатів інструментальних обстежень.

О.А. Коваль і колеги досліджували у пацієнтки сегментарну (за 12 сегментами) систолічну кінетику ЛШ за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ). Ступінь скоротливості міокарда за всіма 12 сегментами значно відрізнявся, що свідчить про «мозаїчність» скорочення. При цьому на КВГ було виявлено три гемодинамічно значущі стенози КА. Таким чином, ЕхоКГ із дослідженням сегментарної скоротливості ЛШ має високу чутливість та специфічність у діагностиці обструктивного атеросклерозу КА, що суттєво допомагає за неможливості використання сучасних неінвазивних та інвазивних методів візуалізації ураження КА і не потребує значних фінансових витрат.

Безумовно, основною метою фармакологічної терапії осіб із ХКС є зменшення симптомів стенокардії та ішемії, спричинених фізичним навантаженням, а також кардіоваскулярних подій. Пацієнт із вперше діагностованим ХКС має здійснити принаймні чотири візити до лікаря протягом першого року від моменту встановлення діагнозу для оцінки факторів ризику та ефективності лікування. В нових рекомендаціях вперше зазначено, що оцінку ефективності призначеної терапії слід проводити через 2-4 тижні. При цьому часто для оптимального медикаментозного лікування необхідне призначення щонайменше двох антиангінальних засобів. Початковий вибір антиангінального препарату залежить від очікуваної переносимості, потенційної взаємодії з іншими ліками, а також загального стану пацієнта та супутніх захворювань.

На думку лекторки, найбільш революційним моментом у нових рекомендаціях є покроковий пацієнторієнтований підхід до медикаментозної терапії, на відміну від стандартного, що передбачає призначення препаратів першої/другої лінії. При цьому  $\beta$ -блокатори або блокатори кальцієвих каналів (БМК) рекомендовані як препарати першого ряду, хоча не існує даних рандомізованих клінічних досліджень, в яких би порівнювали цю стратегію з альтернативною, що включала б першочергове призначення інших антиангінальних засобів або їхньої комбінації з  $\beta$ -блокаторами та БМК.



**Керівник відділення атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Михайло Іларіонович Лутай** проаналізував основні положення нових європейських рекомендацій щодо діагностики та лікування ХКС, а також можливість їхнього втілення у вітчизняних реаліях.

Як зазначив доповідач, діагноз «хронічний коронарний синдром» дуже дискусійний, оскільки синдромальний підхід у його встановленні є доцільнішим у перші дні захворювання, коли необхідний час на дообстеження та уточнення діагнозу. Досі остаточно невідомо, чи буде прийнято таку термінологію, адже навіть у нових рекомендаціях зустрічаються обидва терміни — ІХС та ХКС. Михайло Іларіонович наголосив, що ІХС є саме хронічним захворюванням, а не синдромом, і, на його думку, найбільш точним є діагноз коронарної хвороби серця, коли сам термін відображає сутність патології.

У нових рекомендаціях виділено шість типів перебігу ІХС, які назвали клінічними сценаріями. Кожен із них має певні лікувально-діагностичні підходи. У багатьох випадках пропонують використання дороговартісних методів обстеження (наприклад, МРТ), що не завжди є обґрунтованим у пацієнтів з ІХС, в яких насамперед важливо знати, чи наявний у коронарних артеріях гемодинамічно значущий стеноз. Безумовно, найінформативнішим методом діагностики в цьому разі є саме КВГ.

Традиційно після встановлення діагнозу ІХС найпершою рекомендацією має бути модифікація факторів ризику (відмова від куріння, підвищення фізичної активності тощо), що в реальному житті нерідко є дуже складним завданням. Так, дані реєстру 5-річного спостереження за пацієнтами зі стабільним перебігом ІХС в Європі та Україні (CLARIFY) свідчать, що змінити спосіб життя вдається мінімальній кількості хворих. Наприклад, за вказаний період частота випадків куріння в українських пацієнтів знизилася на 2,3%, а в європейських — на 1,3%. При цьому рівень фізичної активності, навпаки, серед українців знизився на 0,7% і підвищився на 0,1% у Європі (Лутай М.І. та ін., 2018).

За словами спікера, згідно з новими рекомендаціями, стратегія антиішемічної медикаментозної терапії ХКС налічує чотири кроки, але тут є певні суперечливі моменти. По-перше, другим кроком при виборі медикаментозної терапії є застосування нітратів тривалої дії, які не мають доказової бази, хоча й використовуються вже майже 50 років у пацієнтів зі стенокардією III-IV функціонального класу. З метою попередження формування толерантності до нітратів препарати цього класу не слід застосовувати на ніч, щоб досягти перерви у прийманні тривалістю 8-12 годин.

По-друге, в нових рекомендаціях зазначено, що в осіб із ХКС та дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю (СН) на другому кроці медикаментозної антиішемічної терапії слід обрати івабрадин або нітрати тривалої дії. Проте призначення останніх у разі дисфункції ЛШ та СН доцільне лише за наявності симптомів стенокардії.

Найсуперечливішим моментом в актуальних настановах при виборі антиішемічного лікування є приймання івабрадину в комбінації з БМК, що водночас є прямим протипоказанням, яке зазначене в інструкції до застосування івабрадину.

Нещодавно в *International Journal of Cardiology* було опубліковано коментарі відомого кардіолога Філіппо Креа щодо нових європейських рекомендацій із діагностики та ведення хворих на ХКС. Автор, зокрема, звертає увагу на те, що використання івабрадину в комбінації з недигідропіридиновими БМК (верапаміл, дилтіазем) в осіб із синусовою тахікардією або низьким артеріальним тиском (показники не вказані) недопустиме згідно з результатами великого рандомізованого клінічного дослідження і відображене в інструкції Європейського агентства лікарських засобів (ЕМА) із застосування івабрадину (Camici, Grea, 2019).



Крім того, переваги призначення івабрадину в комбінації саме з  $\beta$ -блокаторами були доведені у двох великих проектах – дослідженнях BEAUTIFUL (Fox et al., 2008) та SHIFT (Swedberg et al., 2010).

Що стосується антитромботичної терапії в пацієнтів із ХКС та синусовим ритмом, додавання другого антитромботичного препарату до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) для тривалої вторинної профілактики має розглядатися у пацієнтів зі значною вірогідністю розвитку ішемічних подій та без високого ризику кровотечі (Па, А). Зокрема, професор зауважив, що в дослідженні COMPASS було підтверджено доцільність застосування профілактичних доз ривароксабану (2,5 або 5 мг двічі на добу) разом з АСК у коморбідних пацієнтів зі стабільною ІХС та/або захворюванням периферичних артерій (Eikelboom et al., 2017). За наявності в анамнезі ГІМ з наступним стентуванням коронарних артерій серед антитромбоцитарних препаратів перевагу слід віддати комбінації АСК та тікагрелору, що було підтверджено у випробуванні PEGASUS-TIMI 54 (Bonaca et al., 2014).



**Провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін** розглянув особливості ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) на госпітальному та амбулаторному етапах згідно з останніми європейськими рекомендаціями.

Як відомо, найбільший ризик повторного ІМ спостерігається впродовж першого року після виписки хворого зі стаціонару і залишається стабільно високим перші п'ять років після ГІМ (Nakatani et al., 2013). Також дані шведського реєстру HELICON свідчать, що 1 із 5 хворих матиме повторний ІМ або інсульт, або раптову серцеву смерть протягом першого року після перенесеного ГІМ (Jernberg et al., 2015).

Окрім того, доповідач наголосив, що для попередження кардіоваскулярних подій дуже важливим є питання комплаєнсу. Так, було показано, що повна прихильність до лікування, яке проводять відповідно до рекомендацій, асоційована з низькою частотою виникнення

серцево-судинних подій (Bansial et al., 2016). Ранній (до шести тижнів після виписки) контрольний візит пацієнта після перенесеного ГІМ покращує прихильність до терапії (Zullig et al., 2017). При цьому лікар повинен пояснити хворому мету та необхідність довгострокової терапії, а також попередити про можливі побічні ефекти.

Якщо розглядати подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТ), у пацієнта в гострому періоді геморагічний та ішемічний ризики практично однакові. ПАТ показана всім хворим на ГКС та на догоспітальному етапі передбачає застосування навантажувальної дози АСК і клопідогрелю, після чого можна проводити як тромболізис, так і перкутанне коронарне втручання (ПКВ). На госпітальному етапі, незалежно від часу і дози отриманого клопідогрелю, пацієнтам із ГКС рекомендований перехід на тікагрелор у навантажувальній дозі 180 мг одноразово з наступним переходом на 90 мг двічі на добу. Зокрема, швидкість інгібування агрегації тромбоцитів через півгодини після перорального приймання тікагрелору в п'ять разів більша, ніж у клопідогрелю (Gurbei et al., 2009).

Також Олег Ігорович підкреслив, що тривалість ПАТ значною мірою залежить від ступеня геморагічного ризику. Так, у хворих нерідко з'являються скарги (підвищена кровоточивість під час гоління, чищення зубів), які можуть призвести до самостійної відміни препарату. У пацієнтів із ГКС, яким було проведено ПКВ, застосування ПАТ рекомендоване протягом року, але за наявності високого геморагічного ризику термін призначення ПАТ може бути обмежений до шести місяців. Альтернативною стратегією ПАТ є перехід із прасугрелю або тікагрелору на клопідогрель, але тільки на підставі визначення функції тромбоцитів. Окрім того, одним із можливих варіантів зниження геморагічного ризику в пацієнтів після ГІМ є відміна АСК із наступним призначенням монотерапії тікагрелором. Так, доцільність такої стратегії нещодавно було підтверджено в дослідженні TWILIGHT (Mehran et al., 2019).

На додачу, відповідно до останніх рекомендацій ESC, усім хворим на ГКС без протипоказань рекомендовано якомога раніше призначити терапію статинами у високих дозах незалежно від початкових значень холестерину ліпопротеїдів низької щільності. При цьому в пацієнтів,

що йдуть на планове або ургентне ПКВ, до його проведення слід розглянути застосування високих доз статинів завдяки їхньому ренопротективному ефекту в навантажувальних дозах. Пацієнтам із ХКС та дуже високим ризиком кардіоваскулярних подій, які не досягають цільового рівня загального холестерину та його фракцій на максимально переносимих дозах статинів, рекомендовано використовувати комбінацію з інгібітором PCSK9 (езетиміб).



**Доцент кафедри діабетології НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Надія Миколаївна Жердова** зупинилася на ролі цукрового діабету (ЦД) як предиктора кардіоваскулярних подій. За офіційними даними ВООЗ, у світі від серцево-судинних захворювань (ССЗ) щорічно помирають понад 17,5 млн людей. СН – ускладнення, яке рано виникає в пацієнтів із ЦД і є першим проявом ССЗ у 14% таких хворих (Shah et al., 2015). При цьому хронічна СН є однією з основних причин смерті від ССЗ у осіб із ЦД 2-го типу. Слід зазначити, що хворі на СН мають приблизно однакову виживаність із тими, що страждають на найпоширеніші онкологічні захворювання.

Одним із пояснень таких статистичних даних є тісний патофізіологічний зв'язок між ЦД та розвитком ССЗ. Різноманітні метаболічні порушення (гіперглікемія, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, ожиріння) зумовлюють прогресування атеросклерозу, дисбаланс ренін-альдостеронової системи, активацію процесів оксидативного стресу, що супроводжується ураженням міокарда та формуванням ХСН.

Як зауважила спікер, сьогодні з метою зменшення кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД почали активно застосовувати таку групу препаратів, як інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Вони забезпечують оптимальний контроль глікемії, сприяють зниженню ваги й рівня тригліцеридів, що своєю чергою суттєво зменшує вірогідність розвитку фатальних серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД.

Підготувала Людмила Оніщук



## Шановні колеги!

**Редакція тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» публікує 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. Добірку оновлень клінічних рекомендацій із кардіології за 2018-2019 рр. можна знайти в тематичному номері «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія», № 6, 2019 р., електронна версія якого представлена на порталі [health-ua.com](http://health-ua.com).**

**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.com](mailto:podpiska@health-ua.com).**

**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



# Ефективність нітропрепаратів у лікуванні стенокардії в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця

Понад 140 років органічні нітрати залишаються важливою складовою фармакотерапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вони показані для лікування практично всіх форм ІХС, зокрема стабільної, вазоспастичної, нестабільної, постінфарктної, мікрovasкулярної, рефрактерної стенокардії, та застосовуються як для купірування, так і попередження гострих клінічних симптомів захворювання.



М.І. Лутай

Нітрати є ендотелій-незалежними вазодилаторами, антиангінальний ефект яких реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні й поліпшення міокардальної перфузії. Нітрати — проліки, які переходять в активну форму після низки метаболічних перетворень, у результаті чого вивільняється оксид азоту, аналог ендотелій-залежного фактора релаксації. Вазодилатація при використанні нітратів має дозозалежний ефект: у низьких дозах вони зумовлюють розширення переважно венозних судин і, як наслідок, депонування крові у венозному руслі та зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом), тиску в камерах серця й напруження його стінок. Це сприяє зменшенню потреби міокарда в кисні, а його перфузія покращується. Нітрати у високих дозах впливають переважно на великі артерії та артеріоли, що приводить до зниження післянавантаження.

Мета антиангінальної терапії пацієнта зі стабільною ІХС — поліпшення якості життя, яка безпосередньо залежить від частоти нападів стенокардії та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Загально-визнано, що застосування нітратів у різних лікарських формах дозволяє ефективно контролювати клінічні прояви стенокардії. Препарати мають виразну антиішемічну дію, тому здатні лікувати й попереджати напади стенокардії, значно підвищувати переносимість пацієнтом фізичного навантаження і тим самим покращувати якість його життя.

Хоча нітрогліцерин (НГ) для купірування ангінальних нападів використовується у клінічній практиці близько 140 років, лише у другій половині ХХ ст. були створені нові препарати цього класу (ізосорбиду динітрат, ізосорбиду-5-мононітрат) і нові лікарські форми (для внутрішньовенного введення, у вигляді аерозолі, трансдермальної мазі, пластиру), включно із формами з повільним вивільненням препарату в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Активне вивчення механізму дії нітратів наприкінці ХХ ст. привело до розширення кола показань до їхнього застосування та дозволило встановити, що молекула оксиду азоту відіграє важливу роль у забезпеченні нормальної функції ендотелію судин.

Приймання нітратів пролонгованої дії підвищує толерантність до фізичних навантажень, подовжує час до появи болю та ішемічних змін на електрокардіографії (ЕКГ), як-то депресія сегмента ST, під час проб із дозованим фізичним навантаженням, сприяє зменшенню кількості епізодів больової та безбольової ішемії при проведенні холтерівського моніторингу ЕКГ. Антиангінальна ефективність нітратів зіставна з дією інших антиангінальних

засобів, таких як β-блокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БКК).

Ефективний вплив нітратів на симптоми ІХС підтверджено даними дослідження GISSI-3 (1996), в якому взяли участь 18 895 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ), що були госпіталізовані протягом перших 24 годин після появи симптомів. Усім планово призначали НГ внутрішньовенно впродовж перших 24 годин, а потім ізосорбиду мононітрат по 50 мг/добу трансдермально або перорально шість тижнів. За результатами випробування, застосування нітратів супроводжувалося достовірним антиангінальним ефектом. Одночасне використання нітратів і лізіноприлу сприяло поліпшенню як коротко- (6-тижневого), так і довгострокового (6-місячного) прогнозу.

У масштабному дослідженні ISIS-4 (1995), що включало 58 050 пацієнтів з ІМ, вивчали вплив ізосорбиду мононітрату в дозі 60 мг/добу на прогноз порівняно із плацебо. Терапію починали протягом перших восьми годин після розвитку ІМ. Призначення досліджуваного препарату впродовж п'ятих тижнів супроводжувалося достовірно вищим антиангінальним ефектом і позитивною, хоча і недостовірною, тенденцією щодо смертності — 7,34% порівняно із 7,54% у групі плацебо.

Незважаючи на невелику кількість масштабних контрольованих клінічних випробувань, тривале застосування органічних

нітратів у кардіологічній практиці довело їхню ефективність. З огляду на цей факт, місце нітропрепаратів відображене у нових європейських рекомендаціях 2019 р. щодо лікування пацієнтів із хронічною ІХС (табл. 1) та покрокового призначення стандартної антиангінальної терапії (рисунок).

Таким чином, у сучасних рекомендаціях нітропрепарати тривалої дії розглядаються як другий крок лікування після призначення ББ або БКК у разі недостатньої ефективності останніх в осіб із низькою частотою серцевих скорочень (ЧСС), дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) або серцевою недостатністю (СН) та у невеликих дозах навіть за низького артеріального тиску (АТ).

Загалом терапія нітратами добре переноситься. Найчастішою побічною реакцією і найпоширенішою причиною скасування застосування нітратів є головний біль. Даний симптом у частки пацієнтів носить транзиторний характер і з часом зникає навіть на тлі продовження терапії, при цьому антиангінальний ефект зберігається. Використання нітратів також може викликати тахікардію, артеріальну гіпотензію, гіперемію, рідко — пре- і синкопальні стани. Серед факторів, що спричиняють розвиток небажаних ефектів, — похилий вік, схильність до гіпотензії та ортостатичних реакцій, підвищений внутрішньочерепний тиск. Найвищий ризик гіпотензивних реакцій відмічено за приймання декількох таблеток НГ

протягом короткого періоду, а також в осіб, які застосовують препарат вперше. Ризик гіпотензії зростає при дегідратації організму (форсована діуретична терапія, обмеження вживання рідини, блювання, діарея), після приймання алкоголю. Для попередження подібних несприятливих реакцій доцільно застосовувати НГ у положенні сидячи. За потреби використання декількох таблеток інтервал між прийомами має становити ≥5 хв. Важливо поінформувати пацієнта, що якщо застосування трьох таблеток НГ протягом 15 хв не супроводжується ліквідацією ангінального нападу, необхідно терміново звернутися по невідкладну медичну допомогу. Аналогічні запобіжні заходи слід вживати і за призначення інших форм нітратів швидкої дії, включно з аерозольними.

Застосування препаратів цієї групи пацієнтами з виразною анемією та патологією печінки підвищує ризик розвитку метгемоглобінемії. При значущих порушеннях функції нирок сповільнюється елімінація нітратів, що потребує корекції дози. Нітрати можуть підвищувати тиск спинномозкової рідини, тому їхнє призначення не рекомендоване (а за потреби використання має відбуватися під пильною увагою) у пацієнтів після геморагічного інсульту та черепно-мозкових травм. Також препарати даної групи здатні підвищувати внутрішньоочний тиск і не показані при закритокутовій формі глаукоми.

Протипоказаннями для призначення нітратів є шок, колапс, артеріальна гіпотензія з систолічним АТ <100 мм рт. ст. і діастолічним АТ <60 мм рт. ст., гострий ІМ із низьким тиском наповнення ЛШ, закритокутова глаукома з високим внутрішньоочним тиском, підвищення внутрішньочерепного тиску, токсичний набряк легенів, тяжкий аортальний стеноз, збільшення чутливості до препарату. Відносним протипоказанням для використання нітратів є гіпертрофічна кардіоміопатія через потенційну можливість зростання обструкції вихідного тракту й мітральної регургітації.

За призначення нітратів слід пам'ятати про взаємодію із препаратами, які мають виразну гемодинамічну дію. Надмірне зниження АТ можливе при одночасному застосуванні нітратів із лікарськими засобами, здатними чинити синергічний гіпотензивний і вазодилатувальний вплив. Абсолютно протипоказане комбінування органічних нітратів з інгібіторами фосфодіестерази-5, зокрема ліками, які на даний час використовують при терапії легеневої гіпертензії та еректильної дисфункції (силденафіл, тадалафіл, варденафіл), а також стимулятором розчинної гуанілатциклази ріоцигуатом. Таке поєднання може призвести до розвитку неконтрольованої гіпотензії.

Табл. 1. Рекомендації щодо призначення нітропрепаратів для лікування симптомів стенокардії у пацієнтів із хронічною ІХС

| Стенокардія/ішемія (полегшення симптомів)                                                                                                                                                           |     |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Нітрати короткої дії рекомендовані для негайного полегшення стенокардії                                                                                                                             | I   | B |
| Нітрати тривалої дії слід розглядати як варіант лікування другої лінії, коли початкова терапія ББ та/або НДГП-БКК протипоказана, погано переноситься або недостатньо контролює симптоми стенокардії | IIa | B |

Примітка: НДГП-БКК — недигідропіридинові БКК.

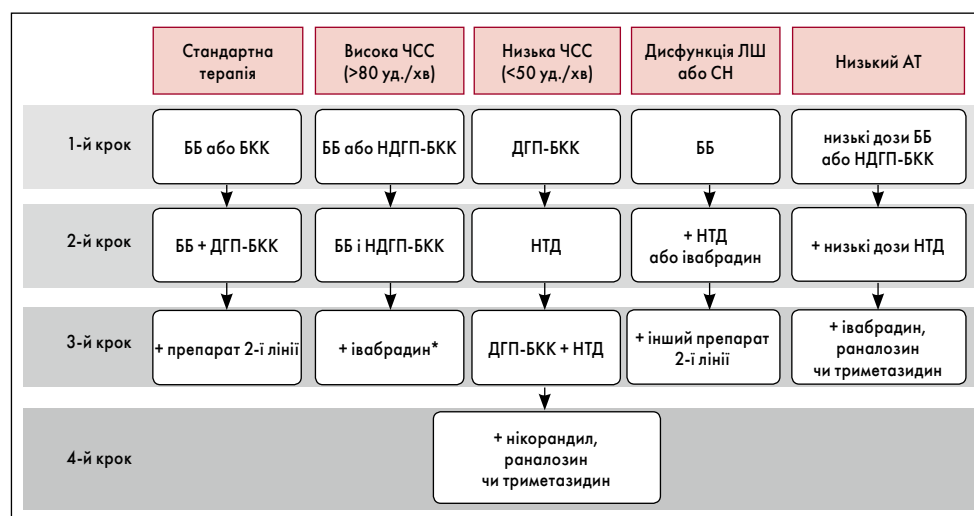


Рисунок. Покрокова стратегія антиішемічної медикаментозної терапії при хронічному коронарному синдромі згідно з європейськими рекомендаціями 2019 р.

Примітки: ДГП-БКК — дигідропіридинові БКК; НДГП-БКК — недигідропіридинові БКК; НТД — нітропрепарати тривалої дії. \* Неприйнятно є пропозиція додавання івабрадину в пацієнтів зі стенокардією та високою ЧСС (>80 уд./хв) або низьким АТ (значення не визначене) як третій крок до ББ і НДГП-БКК (верапаміл, дилтіазем), що є явним протипоказанням за результатами великого рандомізованого клінічного дослідження і відображено в інструкції для медичного застосування івабрадину відповідно до Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА).



Щоб уникнути подібних серйозних реакцій, застосування інгібіторів фосфодіестерази-5 короткої дії (силденафілу) можливе лише за умови принаймні 24-годинної перерви після приймання нітратів, включно із НГ. Для тадалафілу, дія якого є тривалішою, цей інтервал повинен бути подовжений до 48 годин.

Регулярне застосування нітратів, особливо у високих дозах, може призвести до розвитку толерантності, що супроводжується зниженням їхньої терапевтичної ефективності. Ризик появи резистентності до препаратів у різних пацієнтів варіює. Наприклад, постійне використання ізосорбїду динітрату в таблетованій формі по 10-20 мг чотири рази на добу протягом одного місяця супроводжується повною втратою антиангінальної активності у 10-15% хворих, у 60-70% ефективність значно знижується, а у 10-15% дія препарату не змінюється.

Звикання до нітратів має перехресний характер, але є тимчасовим — після нетривалої відміни препарату чутливість до нього повністю відновлюється. Тому для подолання феномена толерантності найраціональнішим вважається режим застосування ліків з обов'язковим безнітратним періодом 10-14 годин упродовж доби. Слід зазначити, що проблема толерантності більшою мірою стосується лікарських форм пролонгованої дії й малоімовірна для швидкодіючих (НГ і частково ізосорбїду динітрату). Одночасне застосування нітратів тривалої дії та сублінгвальних форм НГ не призводить до розвитку толерантності до останніх.

Протягом багатьох років для купірування нападів стенокардії використовують нітрогліцерин. На сьогодні антиангінальну ефективність препарату підтверджено величезним клінічним досвідом. Перша публікація про поліпшення самопочуття пацієнтів зі стенокардією після застосування НГ належить W. Murrell (1879).

Ефективність препарату зумовлена його унікальними фармакологічними властивостями — ліпофільність НГ забезпечує швидкий початок терапевтичної дії, що розвивається у межах 1-1,5 хв і триває 30 хв; препарат фіксується у крові вже через 15 с, а максимальну концентрацію у плазмі — протягом перших 4 хв після сублінгвального приймання. Тривалість дії НГ досить коротка, період напіввиведення становить приблизно 7 хв. НГ, який потрапив у кровоток, зв'язується з еритроцитами і накопичується у стінках судин, зв'язування з білками плазми крові становить майже 60%. Основний шлях виведення — з сечею у вигляді метаболітів; менш ніж 1% застосовуваної дози елімінує в незмінену вигляді.

Вибір сублінгвальних форм не випадковий, оскільки пряме потрапляння активного інгредієнта з ротової порожнини у системний кровообіг забезпечує майже 100% біодоступність лікарського засобу (ефект першого проходження через печінку виключається). При абсорбції у ШКТ біодоступність НГ знижується майже вдвічі й істотно залежить від індивідуальних особливостей метаболізму.

На сьогодні золотим стандартом терапії нападів стенокардії є застосування сублінгвального НГ у дозі 0,3-0,6 мг кожні п'ять хвилин до зникнення болю або до досягнення максимальної дози 1,2 мг, вжитої протягом 15 хв. На фармацевтичному ринку України НГ представлений

препаратами у вигляді різних лікарських форм, як-то пресовані сублінгвальні таблетки, аерозолі-спреї.

На окрему увагу заслуговують нітропрепарати вітчизняного виробника «Мікрохім» (Україна). Лікарські засоби представлені низкою різних лікарських форм: таблетками швидкої (Нітрогліцерин, Ізо-Мік) та пролонгованої дії (Дикор Лонг), спреями (Нітро-Мік, Ізо-Мік), концентратом для внутрішньовенного введення (Ізо-Мік).

**Нітро-Мік** — гліцерилу тринітрат у формі сублінгвального дозованого спрею (0,4 мг/дозу, 300 доз), що призначений для швидкого купірування ангінозних нападів і надання невідкладної допомоги при гострому коронарному синдромі на догоспітальному етапі. Етиловий спирт, який міститься у препараті, дозволяє йому швидко всмоктуватися навіть у пацієнтів із підвищеною сухістю слизової оболонки ротової порожнини та робить можливим застосування у невідкладній кардіології (інтраназально). Комбінація допоміжних речовин у складі спрею забезпечує велику пружність парів розчинників порівняно з такою для НГ, що робить його випаровування з розчину неможливим. Таким чином, точність дозування НГ у спреї на початку і в кінці терміну зберігання перевищує даний показник для сублінгвальної таблетованої форми.

Згідно з європейськими настановами і рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та досконалості допомоги Великої Британії (NICE), разова доза НГ складає 0,4 мг, а максимальна — 1,2 мг. Тобто Нітро-Мік відповідає європейським стандартам дозування. Для купірування нападу стенокардії за потреби можна застосовувати послідовно три разові дози (1,2 мг).

**Ізо-Мік** — ізосорбїду динітрат, також представлений у формі сублінгвального спрею, містить 300 доз по 1,25 мг діючої речовини. Препарат використовують для купірування і профілактики нападів стенокардії, гострої недостатності ЛШ, надання невідкладної допомоги в гострому періоді ІМ на догоспітальному етапі, профілактики й усунення коронарспазму при інвазивних дослідженнях коронарних артерій. Особливо ефективний Ізо-Мік у хворих із виразною дисфункцією ЛШ, тахікардією. Антиангінальна дія лікарського засобу настає через 2-3 хв, а за швидкістю він не поступається таблетованим формам НГ, хоча НГ у вигляді спрею має швидше настання ефекту. Перевагою препарату Ізо-Мік є значна тривалість дії порівняно із НГ (1,5 години), що дозволяє попереджати безбольові епізоди ішемії після ангінозного нападу. Слід також зазначити, що Ізо-Мік спрей характеризується більш м'яким ефектом, ніж НГ, що важливо для пацієнтів із поганою переносимістю нітропрепаратів. Сублінгвальний шлях

введення є основною перевагою спреїв, оскільки забезпечує швидке настання терапевтичного впливу та суттєву біодоступність (60%), тоді як при пероральному прийманні середня біодоступність ізосорбїду динітрату становить 22%.

До того ж така форма зручніша у застосуванні за рахунок низки переваг, як-то:

- малий обсяг втрати речовини (50 мкл);
- відсутність необхідності запивати водою;
- титрування індивідуальної дози;
- наявність 300 доз у прозорому флаконі (великий запас доз і видно залишок);
- захист від світла, хімічна інертність (флакон із темного скла).

Також Ізо-Мік випускається у таблетованій формі (5 мг № 50 у банці) для лікування і профілактики ангінозних нападів у пацієнтів зі стенокардією І-II функціонального класу (ФК), а також концентрату для інфузій (1 мг/мл в ампулах по 10 мл № 10) при гострому інфаркті міокарда, зокрема ускладненому гострою лівошлунчовою недостатністю, інших формах гострого коронарного синдрому, нестабільній стенокардії.

**Дикор Лонг** — препарат пролонгованої дії у таблетованій формі, що містить 20, 40 або 60 мг ізосорбїду динітрату № 50. У ШКТ він вивільняється повільно, протягом кількох годин. Абсорбція активної речовини висока. Відносна біодоступність лікарського засобу становить близько 80% (ефект першого проходження через печінку). Терапевтична концентрація досягається через 30 хв, максимальна — через одну годину. Зв'язування з білками плазми крові складає 30%. Препарат метаболізується у печінці з утворенням ізосорбїду-2-мононітрату та ізосорбїду-5-мононітрату (обидва мають фармакологічну активність). Дикор Лонг виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів.

Перевагами пролонгованих лікарських форм для орального застосування порівняно із препаратами негайного вивільнення є:

- тривала дія активних фармацевтичних інгредієнтів;
- зменшення кратності приймання (достатньо один раз на добу);
- зручний режим застосування (підвищує комплаєнс).

Завдяки спеціально підібраній комбінації (гідрофобного і гідрофільного) полімерів досягається особлива структура таблетки, що забезпечує тривале (пролонговане, контрольоване, кероване) розчинення активного компонента (ізосорбїду динітрату) за рахунок двох паралельних механізмів вивільнення: дифузії та повільної (плавної, поступової) ерозії (руйнування) таблеткового ядра.

У відділенні атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України (м. Київ) нітропрепарати короткої дії широко застосовують в осіб із хронічною ІХС при нападах стенокардії. У 30 пацієнтів із діагнозом ІХС — стенокардією напруги II-III ФК, постінфарктним/атеросклеротичним кардіосклерозом, артеріальною гіпертензією (АГ) II-III стадії, 2-3-го ступеня, СН I-II ст., які отримували стандартну антиангінальну терапію (ББ або БКК, статини, антиагреганти) протягом 10 днів, досліджували ефективність застосування спреїв Нітро-Мік 0,4 мг/дозу (n=15) та Ізо-Мік 1,25 мг/дозу (n=15) для купірування нападів стенокардії (табл. 2). Середній вік обстежених хворих становив 61,3±5,8 року, чоловіків було 18 (60%), АГ зафіксовано у 24 осіб (80%), ІМ в анамнезі — у 12 (40%). Середня кількість нападів стенокардії склала 9,8±3,1 на тиждень.

У пацієнтів, які використовували Нітро-Мік, напад стенокардії купірувався у середньому через 31,3±6,2 с, при цьому систолічний АТ знижувався на 12,3±4,5 мм рт. ст., а ЧСС підвищувалася на 11,7±5,2 уд./хв. Для спрею Ізо-Мік ці показники були 101,2±7,2 с; 10,2±4,1 5 мм рт. ст. і 10,3±5,4 уд./хв відповідно. Таким чином, призначення нітратів короткої дії ефективно у хворих на ІХС: застосування сублінгвальних форм спреїв Нітро-Мік та Ізо-Мік забезпечує швидке купірування нападів стенокардії при хорошій переносимості та відсутності суттєвого впливу на основні гемодинамічні показники. Під час приймання даних препаратів не зафіксовано жодного випадку запаморочення.

Насамкінець слід підкреслити клінічну значимість застосування нітратів як симптоматичної терапії в пацієнтів із хронічною ІХС. Зокрема, препарати короткої дії є незамінними для купірування ангінозних нападів. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо лікування стабільного захворювання коронарних артерій нітрати тривалої дії позиціонуються як препарати 2-ї лінії (в межах додаткової терапії до ліків 1-ї лінії, особливо у хворих із низькою ЧСС, а також осіб із дисфункцією ЛШ або СН).

В Україні нітрати тривалої дії лікарі-практики часто призначають короткими курсами 2-3 тижні, що є недоцільним. Нітрати показані пацієнтам з ІХС, у яких, незважаючи на проведення терапії антиагрегантами, статинами і ББ або НДГП-БКК, зберігаються напади больової або безбольової ішемії міокарда, з метою їхньої профілактики та підвищення толерантності хворих до фізичного навантаження.

Замість нітропрепаратів, зокрема, популярне призначення молсидоміну для уникнення толерантності, що теж є недоцільним. Молсидомін не має переваг перед нітратами як препарат антиангінальної дії. Крім того, молсидомін не увійшов до рекомендацій ESC (2019) щодо діагностики й менеджменту осіб із хронічним коронарним синдромом. Із метою уникнення резистентності до нітропрепаратів раціональним вважається режим застосування з обов'язковим безнітратним періодом — 10-14 годин упродовж доби.

Таким чином, висока якість, клінічна ефективність, добра переносимість і економічна доступність лікарських засобів вітчизняного виробника дозволяють рекомендувати нітропрепарати для терапії нападів стенокардії у пацієнтів із хронічною ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції



# ДІОКОР

валсартан 80 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг  
валсартан 160 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг



## ШВЕЙЦАРСЬКА ГАРАНТІЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПІДТВЕРДЖЕНА ДОСВІДОМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 ДІОКОР 160 (DIOCOR 80) (DIOCOR 160) Рс. UA/8318/01/02, UA/8318/01/01. Діюча речовина: валсартан, гідрохлортіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точною дією тiazидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Побічні реакції. Тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти. нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит; діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж; реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокрити (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. 1. Внутрішня інформація компанії Асіно-Україна. 2. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. 3. Ранаєва. ua.

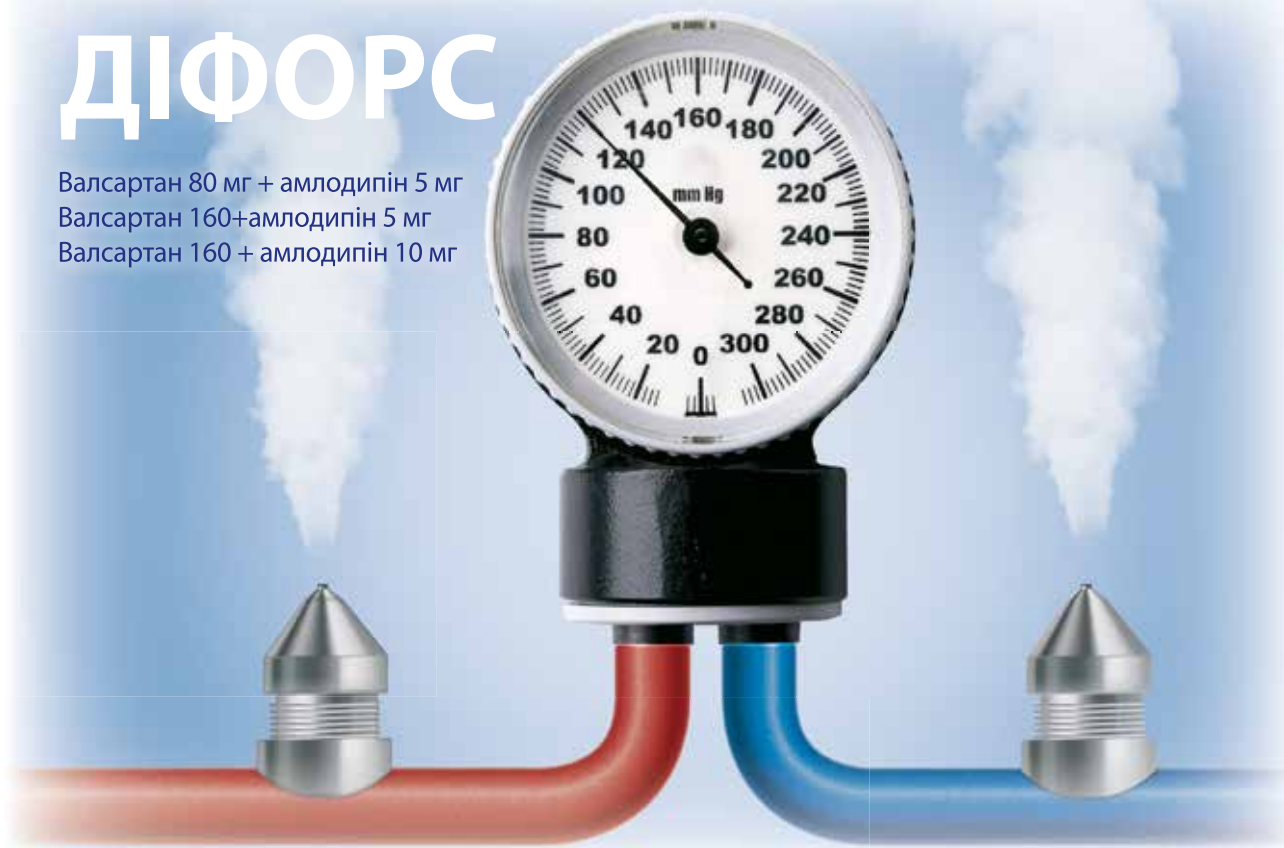
ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |  
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua



UA-DIOC-IMI-082019-010

# ДІФОРС

Валсартан 80 мг + амлодипін 5 мг  
Валсартан 160+амлодипін 5 мг  
Валсартан 160 + амлодипін 10 мг



## ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80) (DIFORS 160) (DIFORS XL). Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфурс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряк, набряк м'язів тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищення втомлюваності, почервоніння обличчя, припливи, астения, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

1. Trenkwalder P, Schaezel R, Borbas E et al. Combination of amlodipine 10 mg and Valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor CCB combination // Blood Press. 2008. № 2. P. 13-21.  
2. A.A. Бова Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике Медицинские новости. – 2009. – №6. – С. 11-15. Dzau V, Arch Intern Med 153 (1993). 3. Biollaz J, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1982;4(6):966-972.

ТОВ «Асіно-Україна» | Україна | 03124 | м. Київ | бульвар В. Гавела, 8 |  
тел.: +38 (044) 281-23-33 | www.acino.ua



UA-DIFO-IMI-082019-005

- Європейські стандарти GMP та швейцарський контроль їх дотримання<sup>1</sup>
- Бренд №1 протягом 12 років<sup>2</sup>
- Переможець премії «Панацея» в номінації «Препарат року» 2016, 2017, 2019<sup>3</sup>



- Ефективно знижує тиск при артеріальній гіпертензії<sup>1</sup>
- Забезпечує високу органопротекторну дію<sup>2</sup>
- Не має ефекту «вислизання»<sup>3</sup>





# Рекомендації щодо лікування й профілактики цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань

**Торік Європейське товариство кардіологів (ESC) разом з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) розробило оновлені методичні рекомендації щодо лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД), предіабету й серцево-судинних захворювань (ССЗ). У документі узагальнено сучасні докази з метою надання допомоги клініцистам у застосуванні оптимальних стратегій ведення конкретного пацієнта. Настанови були доповнені на основі нових даних, зібраних під час звичайної рутинної практики, діагностичних, терапевтичних процесів у лікуванні та профілактиці ССЗ в осіб із ЦД та предіабетом, оцінено співвідношення ризику й користі, вплив ЦД на серцево-судинну систему тощо.**

Поширеність ЦД в усьому світі продовжує зростати. Станом на 2017 р. 60 млн дорослих європейців страждали на ЦД 2-го типу. За прогнозом, до 2045 р. ЦД 2-го типу матимуть 600 млн людей у світі, приблизно стільки ж — предіабет (IDF, 2019). Ці невтішні показники, зокрема, свідчать, що ризик смерті від передчасного ССЗ є дуже високим. Важливо також усвідомлювати фактори ризику розвитку хвороби, пов'язані з віком, статтю, расою, супутньою патологією та наслідки ЦД 2-го типу для жінок (зокрема внутрішньотрубний вплив), які вказують на необхідність впровадження індивідуального підходу з урахуванням усіх ризиків. Вплив ЦД на якість життя пацієнта та його родичів визначає актуальність проблеми у галузі охорони здоров'я загалом на міжнародному рівні.

## Контроль АТ

Антигіпертензивне лікування рекомендовано призначати пацієнтам із ЦД та офісним артеріальним тиском (АТ) >140/90 мм рт. ст. (I, A) (Emdin et al., 2015; Thomopoulos et al., 2014, 2016). У хворих на ЦД та артеріальну гіпертензію (АГ) слід застосовувати індивідуальний терапевтичний підхід. Відповідно до оновлених рекомендацій, цільовий рівень АТ, зокрема, систолічного (САТ) становить 130 мм рт. ст., за хорошої переносимості лікування <130 мм рт. ст., але не <120 мм рт. ст. (I, A). В осіб похилого віку (>65 років) цільовий САТ має бути 130-139 мм рт. ст. (I, A) (Emdin et al., 2015; Zoungas et al., 2014; Williams et al., 2018; Holman et al., 2008; Xie et al., 2016). Діастолічний АТ (ДАТ) складає <80 мм рт. ст., але не <70 мм рт. ст. (I, C) (Williams et al., 2018). Під час лікування досягнення САТ <130 мм рт. ст. слід прагнути в пацієнтів із високим ризиком порушення мозкового кровообігу (приміром, з інсультом в анамнезі) або діабетичної нефропатії (IIb, C) (Bangalore et al., 2011; Mancia, Grassi, 2018; Tocci et al., 2011).

У разі розвитку АГ хворим на ЦД та предіабет слід рекомендувати модифікацію способу життя, як-от втрата ваги у разі надмірної, фізична активність, обмеження вживання алкоголю, солі, збільшення споживання фруктів та нежирних молочних продуктів (I, A) (Sacks et al., 2001; Toledo et al., 2013; Wing et al., 2011). Для контролю АТ таким пацієнтам доцільно застосовувати блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), особливо за наявності мікроальбумінурії, альбумінурії, протеїнурії або гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) (I, A) (Sacks et al., 2001; Weber et al., 2010). Розпочинати фармакологічне лікування варто з комбінації блокатора РААС та блокатора кальцієвих каналів (БКК) або тіазидного/тіазидоподібного діуретика (I, A) (Lindholm et al., 2002; Wald et al., 2009). У пацієнтів із порушенням глікемії натще або предіабетом слід віддавати перевагу блокаторам РААС перед β-блокаторами або діуретиками для зниження ризику розвитку ЦД (IIa, A) (Tocci et al., 2011; McMurray et al., 2010). На додаток, потрібно враховувати вплив агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1-RA) та інгібіторів натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) на АТ (IIa, C). Пацієнтам із ЦД варто рекомендувати домашній моніторинг АТ (IIa, C) (McManus et al., 2018). Із метою оцінки АТ та коригування антигіпертензивної терапії необхідно контролювати АТ упродовж 24 годин (IIa, C) (Mancia et al., 2006).

## Оцінка СС-ризiku та профілактика ССЗ

### Діагностичні методики для оцінки ризику ССЗ у безсимптомних хворих на ЦД

Необхідно проводити рутинну оцінку мікроальбумінурії для виявлення пацієнтів із ризиком розвитку дисфункції нирок та/або ССЗ (I, B) (Piepoli et al., 2016). Електрокардіографію (ЕКГ) у спокої показано хворим на ЦД та АГ або у разі підозри на ССЗ (I, C) (Valensi et al., 2011; Nadaegh et al., 2015). Ультразвукове дослідження (УЗД) каротидної чи феморальної артерій слід розглядати для виявлення/виключення

наявності атеросклеротичних бляшок як модифікатора СС-ризiku (IIa, B) (Katakami et al., 2018; Lorenz et al., 2012). Визначення кальцієвого індексу судин методом сканування (САС) за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) можна розглядати як модифікатор ризику при визначенні вірогідності розвитку СС-ускладнень у пацієнтів із ЦД групи помірного ризику (IIb, B) (Valenti et al., 2016).

Комп'ютерно-томографічна ангиографія або методи функціональної візуалізації, як-от радіонуклідна міокардіальна перфузія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) зі стрес-перфузією або фармакологічна стрес-ехокардіографія (ЕхоКГ), можуть бути розглянуті у безсимптомних пацієнтів із ЦД на скринінг ІХС (IIb, B) (Wackers et al., 2004; Zellweger et al., 2014; Lievre et al., 2011; Clerc et al., 2018; Muhlestein et al., 2014; Turrini et al., 2015). САС та кістково-плечовий індекс (АВІ) також є вірогідними модифікаторами СС-ризiku (IIb, B) (Hanssen et al., 2012). В осіб із ЦД та середнім чи високим СС-ризиком варто розглянути застосування КТ або МРТ для виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних або феморальних артеріях (IIb, B) (Irie et al., 2013; Vigili de Kreutzenberg et al., 2015). Безсимптомні хворі з виразним атеросклерозом (за САС >400 балів) можуть бути направлені на функціональну візуалізацію або КТ-ангиографію. УЗД середньої товщини шару інтима-медіа сонних артерій для оцінки СС-ризiku не рекомендоване (III, A) (Lorenz et al., 2012; Malik et al., 2011; Den Ruijter et al., 2012). Рутинна оцінка нових біомаркерів для стратифікації СС-ризiku також є недоцільною (III, B) (Piepoli et al., 2016; Kaptoge et al., 2012; Perkovic et al., 2008; Gaede et al., 2016). Для оцінки ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД не рекомендовано застосовувати методи, які використовують для загальної популяції (III, C).

### Заходи для профілактики ЦД та предіабету

Модифікація способу життя рекомендована пацієнтам для відстрочення/запобігання переходу предіабету в ЦД 2-го типу (I, A) (Tuomilehto et al., 2001; Li et al., 2014). Особам із ЦД та ризиком його прогресування слід радити знизити надмірну вагу за рахунок зменшення споживання калорій, а курцям — відмовитися від згубної звички (I, A) (Piepoli et al., 2016; Balk et al., 2015; MacLeod et al., 2017; Hamdy et al., 2017; Franz et al., 2015; Jennings et al., 2014). Середземноморська дієта, багата на полі- та мононенасичені жири, знижує частоту основних СС-подій (IIa, B) (Estruch et al., 2018; Snorgaard et al., 2017). Для профілактики та контролю ЦД доречною буде фізична активність від помірного до інтенсивного рівня >150 хв на тиждень. Зокрема, корисним може виявитися поєднання аеробних занять та вправ із обтяжувачами за відсутності протипоказань у разі наявних супутніх захворювань чи обмеженої тривалості життя (I, A) (Vanhees et al., 2012; Umpierre et al., 2011; Colberg et al., 2016; Beulens et al., 2012). Додавання вітамінів чи мікроелементів для зниження ризику ЦД або ССЗ у пацієнтів із ЦД не рекомендоване (III, B) (SIGN, 2018; ADA, 2018).

У пацієнтів із ЦД та ССЗ слід розглянути багатофакторний підхід до лікування ЦД (IIa, B) (Gyberg et al., 2015; Rawshani et al., 2018; Oellgaard et al., 2018; Gaede et al., 2008).

| Таблиця. Ступені ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дуже високий ризик                                                                                                                                                                                                                        | Пацієнти із ЦД та встановленим ССЗ чи іншим ураженням органів-мішеней <sup>1</sup> або ≥3 основними факторами ризику <sup>2</sup> , або раннім початком ЦД 2-го типу значної тривалості (>20 років) |
| Високий ризик                                                                                                                                                                                                                             | Пацієнти із тривалістю ЦД >10 років без ураження органів-мішеней <sup>1</sup> або будь-який інший додатковий фактор ризику                                                                          |
| Середній ризик                                                                                                                                                                                                                            | Молоді пацієнти (ЦД 1-го типу у віці <35 років або 2-го типу у віці <50 років) із тривалістю ЦД <10 років, без інших факторів ризику                                                                |
| Примітки: <sup>1</sup> Протеїнурія, порушення функції нирок, визначені як рШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , гіпертрофія ЛШ або ретинопатія; <sup>2</sup> вік, АГ, дисліпідемія, куріння, ожиріння. Адаптовано за Piepoli et al., 2016. |                                                                                                                                                                                                     |

## Корекція дисліпідемії

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та помірним ризиком СС-ускладнень рекомендовано досягти цільового показника холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) (I, A), із високим — менш ніж 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), а також зниження рівня ХС ЛПНЩ принаймні на 50% (I, A), із дуже високим — менш ніж 1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) та варто досягти зниження ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% (I, B) (Cannon et al., 2015; Leiter et al., 2017; Fulcher et al., 2015; Kearney et al., 2008). За наявності ЦД 2-го типу вторинною метою є досягнення цільового рівня ХС не-ліпопротеїдів високої щільності (не-ЛПВЩ) <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) у пацієнтів із високим СС-ризиком та <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл) — із дуже високим СС-ризиком (I, B) (Charlton-Menys et al., 2009; Thanassoulis et al., 2014).

Статини слід призначати в межах гіполіпідемічної терапії як засоби першої лінії у пацієнтів із ЦД та високим рівнем ХС ЛПНЩ з огляду на профіль СС-ризiku та рекомендований цільовий показник ХС ЛПНЩ (або ХС не-ЛПВЩ) (I, A) (Mihaylova et al., 2012). Якщо цільового значення ЛПНЩ не досягнуто, доцільно застосовувати комбіноване лікування з езетимібом (I, B) (Cannon et al., 2015; Giugliano et al., 2018). Незважаючи на лікування статином у максимально сприйнятливій дозі в поєднанні з езетимібом або за непереносимості статинів, хворим із групи дуже високого ризику зі стійким значним рівнем ХС ЛПНЩ рекомендовано призначити інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) (I, A) (Sabatine et al., 2017; Ray et al., 2019).

Модифікацію способу життя (з акцентом на зменшенні маси тіла, споживанні вуглеводів, що швидко засвоюються, й алкоголю) та використання фібратів варто розглянути у пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим вмістом тригліцеридів (IIa, B) (Scott et al., 2009; Ginsberg et al., 2010). Інтенсифікація лікування статинами можлива до початку комбінованої терапії (IIa, C). Призначення статинів необхідно розглянути в осіб із ЦД 1-го типу із високим СС-ризиком незалежно від вихідного показника ХС ЛПНЩ (IIa, A) (Mihaylova et al., 2012; Laing et al., 2003). Використання статинів можливе у безсимптомних хворих віком >30 років із ЦД 1-го типу (IIb, C). Жінкам фертильного віку статини не рекомендовані (III, A) (Kusters et al., 2012; Bateman et al., 2015).

## Контроль рівня гемоглобіну та глюкози у крові

У пацієнтів із підозрою на наявність ЦД, а також зі встановленим ССЗ проводять вимірювання глюкози у плазмі крові натще (FPG) та глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) (I, A) (Opie, 2008; Shahim et al., 2017). Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT) необхідний для діагностики предіабету та можливого ЦД 2-го типу, зокрема, якщо оцінка FPG і HbA<sub>1c</sub> виявилася суперечливою (I, A) (ADA, 2014, 2019; Barry et al., 2017; Shahim et al., 2018). Діагноз ЦД має ґрунтуватися на показниках HbA<sub>1c</sub> та/або FPG, або OGTT у разі наявності сумнівів (I, B) (IDF, 2017; WHO, 2019; Norhammar et al., 2002; Bartnik et al., 2007; Ritsinger et al., 2015; Price et al., 2017).

Для оптимального глікемічного контролю за наявності ЦД 2-го типу доцільно розглянути структурований самостійний контроль пацієнтом та/або постійний моніторинг глюкози у крові (IIa, A) (Bosi et al., 2013; Naak et al., 2017). Для зменшення мікросудинних ускладнень в осіб із ЦД рекомендовано застосовувати жорсткий контроль рівня глюкози, орієнтуючись на показник HbA<sub>1c</sub> майже у межах норми (<7%) (I, A) (UKPDS Group, 1998; Holman et al., 2008). Цільове значення HbA<sub>1c</sub> має бути індивідуалізоване залежно від тривалості ЦД, супутніх захворювань та віку (I, C) (Turnbull et al., 2009; Doucet et al., 2018). Також рекомендовано уникати розвитку гіпоглікемії (I, C) (Iqbal, Heller, 2016; Mellbin et al., 2013; Pieber et al., 2018; ORIGIN Trial Investigators, 2015). Для профілактики макроваскулярних ускладнень у хворих на ЦД слід дотримуватися цільового показника HbA<sub>1c</sub> <7% (IIa, C).



### Початок на попередній стор.

Із метою зниження рівня глюкози у крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу з надмірною вагою та без ССЗ, що входять до групи помірного СС-ризiku, слід розглядати призначення метформіну (*IIa, C*) (UKPDS Group, 1998; Holman et al., 2008). SGLT2 емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовано застосовувати у хворих на ЦД 2-го типу та ССЗ або із високим / дуже високим СС-ризиком, щоб зменшити вірогідність розвитку СС-подій (*I, A*). (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019). Емпагліфлозин необхідно призначати особам із ЦД 2-го типу та ССЗ для зниження ризику смерті (*I, B*) (Zinman et al., 2015). GLP1-RA ліраглутид, семаглутид чи дулаглутид доцільно використовувати хворим на ЦД 2-го типу та ССЗ або із високим / дуже високим СС-ризиком для зменшення СС-подій (*I, A*) (Marso et al., 2016; Husain et al., 2019; Zelniker et al., 2019; Gerstein et al., 2019). Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або високим / дуже високим СС-ризиком з метою зменшення ймовірності летальних наслідків (*I, B*) (Marso et al., 2016).

Контроль глікемії на основі інсуліну слід розглянути у пацієнтів із гострим коронарним синдромом зі значною гіперглікемією ( $>10$  ммоль/л, або  $>180$  мг/дл) з огляду на наявні супутні захворювання (*IIa, C*) (Malmberg et al., 1995; Ritsinger et al., 2014). Використання тiazolidиноїдів у хворих на ЦД і серцеву недостатність (СН) не рекомендоване (*III, A*). Саксагліптин не слід призначати особам із ЦД 2-го типу та високим ризиком виникнення СН (*III, B*).

### Реваскуляризація

Пацієнтам із/без ЦД рекомендовані однакові процедури реваскуляризації (приміром, використання стенту з лікарським покриттям та радіального доступу при ЧКВ або лівої внутрішньої грудної артерії як трансплантата при АКШ (*I, A*) (Neumann et al., 2019). У хворих, які приймали метформін безпосередньо перед ангіографією, потрібно перевірити функцію нирок, а у разі її погіршення – відмінити препарат (*I, C*). Слід віддавати перевагу оптимальній медикаментозній терапії в осіб із хронічним коронарним синдромом та ЦД за винятком випадків, коли наявні неконтрольовані ішемічні симптоми, великі ділянки ішемії чи значущі ураження головного стовбура лівої коронарної артерії (КА) або проксимального відділу ПНА (*IIa, B*) (Frye et al., 2009).

Аортокоронарне шунтування (АКШ) та черешкірне коронарне втручання (ЧКВ) показані хворим із одно- або двосудинним ураженням КА без стенозу проксимального відділу лівої передньої низхідної артерії (ПНА) (*IIb, C та I, C відповідно*), з односудинним (*I, A*) та двосудинним ураженням КА зі стенозом проксимального відділу лівої ПНА (*I, B та I, C відповідно*). Крім того, АКШ та ЧКВ проводять у разі трисудинного ураження КА низького ступеня тяжкості з оцінкою 0-22 за ангіографічною шкалою SYNTAX (*I, A та IIb, A відповідно*), середнього та високого ступеня тяжкості з  $>22$  балами за SYNTAX (*I, A та III, A відповідно*) (Kamlesh et al., 2013; Farkouh et al., 2012; Kappetein et al., 2017; Head et al., 2018; Park et al., 2015; Bangalore et al., 2015; Serruys et al., 2009). Також АКШ та ЧКВ призначають особам із ураженням лівого основного стовбура КА низького ступеня тяжкості з показником 0-22 за SYNTAX (*I, A*), середнього (бал 23-32 за SYNTAX; *I, A та IIa, A відповідно*) та високого (бал 23-32 за SYNTAX; *I, A та III, B відповідно*).

### Антитромботична терапія

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 75-100 мг/добу в межах первинної профілактики може розглядатися у пацієнтів із ЦД групи високого / дуже високого ризику за відсутності чітких протипоказань, як-то шлунково-кишкові кровотечі, виразкова хвороба протягом попередніх шести місяців, активне захворювання печінки або алергія на АСК в анамнезі (*IIb, A*) (Bowman et al., 2018). Хворим на ЦД із помірним ризиком розвитку СС-подій застосування АСК для первинної профілактики не рекомендоване (*III, B*). Пацієнтам із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, які отримують монотерапію АСК у низькій дозі, рекомендоване одночасне застосування інгібітора протонної помпи (ІПП) (*IIa, A*) (Scally et al., 2018; Moukarbel, Bhatt, 2012).

### Лікування аритмій

Необхідно віддавати перевагу терапії новими оральними антикоагулянтами (НОАК), як-то дабігатран, ривароксабан, апіксабан або едоксабан, перед антагоністами вітаміну К у пацієнтів віком  $>65$  років із ЦД та фібриляцією передсердь (ФП) – пароксизмальною або персистувальною – за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $>2$  балів у разі відсутності протипоказань (*I, A*) (Kirchhof et al., 2016).

Застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) рекомендоване у хворих на ЦД із симптоматичною СН II та III класу відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) та фракцією викиду (ФВ) ЛШ  $<35\%$  після трьох місяців оптимальної фармакотерапії за очікуваної виживаності принаймні один рік та хорошого функціонального статусу (*I, A*). Також ІКД слід використовувати у пацієнтів із ЦД та задокументованою фібриляцією шлуночків або гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією за відсутності оборотних причин чи впродовж 48 годин після інфаркту міокарда (ІМ) (*I, A*) (Priori et al., 2015).

Бета-блокатори доцільно призначати особам із ЦД та СН, що перенесли гострий ІМ, із ФВ ЛШ  $<40\%$  для запобігання раптової серцевої смерті (*I, A*) (Pallisaard et al., 2016). Скринінг на ФП при пальпації пульсу слід розглянути у пацієнтів віком  $>65$  років із ЦД та провести ЕКГ, якщо є підозра щодо наявності ФП, асоційована з підвищенням захворюваності та смертності у таких хворих (*IIa, C*) (Benjamin et al., 1994; Psaty et al., 1997).

Застосування пероральних антикоагулянтів має бути індивідуальним в осіб віком  $<65$  років із ЦД та ФП без будь-яких інших факторів ризику тромбоемболії відповідно до CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $<2$  балів (*IIa, C*). У разі призначення антитромботичної терапії пацієнтам із ФП та ЦД слід враховувати оцінку вірогідності кровотеч за шкалою HAS-BLED (*IIa, C*) (Kirchhof et al., 2016). Обстеження щодо наявності факторів ризику раптової серцевої смерті, особливо вимірювання ФВ ЛШ, можливо, знадобиться у хворих на ЦД із попереднім ІМ або СН. Слід розглянути виключення структурних аномалій серця у пацієнтів із ЦД та частими передчасними скороченнями шлуночків (*клас IIa, C*) (Pedersen et al., 2014). Також у таких хворих необхідно уникати розвитку гіпоглікемії, оскільки вона може спровокувати аритмію (*IIa, C*) (Chow et al., 2014; Fitzpatrick et al., 2018).

### Діагностика та лікування захворювання периферичних артерій

Пацієнтам із/без ЦД та захворюванням сонних артерій слід проводити однакові діагностичні й терапевтичні процедури, як-от консервативні, хірургічні або ендovasкулярні (*I, C*). Показаний щорічний скринінг на атеросклероз артерій нижніх кінцівок із клінічною оцінкою та/або вимірюванням ABI (*I, C*). Особам із ЦД, особливо з атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, рекомендовані консультації з огляду за ногами, навіть за безсимптомного перебігу (*I, C*). Рання діагностика щодо розвитку некрозу тканин та/або інфекцій і застосування мультидисциплінарного підходу є обов'язковими для підвищення можливості зберегти кінцівки (*I, C*) (Aboyans et al., 2018). Показник ABI  $<0,90$  бала свідчить про наявність атеросклерозу артерій нижніх кінцівок незалежно від симптомів (*I, C*). У разі появи симптомів показано додаткову оцінку, включно з дуплексним УЗД. За підвищеного значення ABI ( $>1,40$  бала) слід виконати інші неінвазивні тести, зокрема пальце-плечовий індекс (ТВІ) або дуплексне УЗД (*I, C*). Останнє показане як метод візуалізації першої лінії для оцінки анатомічного та гемодинамічного стану артерій нижніх кінцівок (*I, C*). КТ-ангіографію або МРТ слід проводити у разі розвитку атеросклерозу артерій нижніх кінцівок, коли розглядають ймовірність виконання реваскуляризації (*I, C*). При виникненні симптомів, що свідчать про наявність переміжної кульгавості за нормального показника ABI, можливе застосування тесту на біговий доріжці та ABI після тренування (*IIa, C*) (Aboyans et al., 2018). У пацієнтів із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок при ураженні нижче коліна слід провести ангіографію, зокрема судин нижніх кінцівок, перед реваскуляризацією (*IIa, C*).

У пацієнтів із ЦД та симптоматичним атеросклерозом артерій нижніх кінцівок рекомендоване призначення антитромбоцитарної терапії (*I, A*) (Bedenis et al., 2015). Оскільки такі хворі мають дуже високий ризик розвитку СС-подій, слід досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ  $<1,4$  ммоль/л ( $<55$  мг/дл) або зниження принаймні на 50% (*I, B*) (Cannon et al., 2015; Giugliano et al., 2018; Fulcher et al., 2015). Крім того, в осіб із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок необхідно виконати оцінку ризику ампутації відповідно до градації основних патологічних процесів WIFP (виразка, ішемія, інфекція стопи) (*I, B*) (ADA, 2018; Aboyans et al., 2018). Реваскуляризація у таких хворих показана за можливості зберегти кінцівку (*I, C*) (Bradbury et al., 2010). Також у пацієнтів із ЦД та хронічною ішемією нижніх кінцівок слід розглянути оптимальний контроль глікемії для збільшення вірогідності збереження кінцівки (*IIa, C*). У хворих на ЦД та хронічний симптоматичний атеросклероз артерій нижніх кінцівок без високого ризику кровотеч можна розглянути застосування ривароксабану в низькій дозі 2, 5 мг/добу + АСК по 100 мг перорально (*IIa, B*) (Anand et al., 2018).

### Профілактика та лікування діабетичної нефропатії

Рекомендовано щорічно обстежувати пацієнтів із ЦД на наявність захворювання нирок шляхом оцінки розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівня альбуміну/креатиніну в сечі (*I, A*) (KDIGO CKD Work Group, 2013). Лікування інгібітором SGLT2, як-от емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин, пов'язане з нижчим ризиком розвитку ниркових кінцевих точок і є доцільним, якщо рШКФ становить від 30 до  $<90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (*I, B*) (Zinman et al., 2015; Wiviott et al., 2019; Perkovic et al., 2019; Mahaffey et al., 2018). Призначення GLragl-RAs ліраглутиду та семаглутиду при ЦД асоційоване з меншою ймовірністю ниркових кінцевих точок і є доцільним, якщо рШКФ  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (*IIa, B*) (Tocci et al., 2011; Marso et al., 2016).

### Профілактика й терапія ЦД та гострого/хронічного коронарних синдромів

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або БРА показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження СС-ризiku (*I, A*) (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998; Yusuf et al., 1991; Pfeffer et al., 1992). Особам із ЦД та ІХС рекомендовано призначити терапію статинами для зменшення вірогідності розвитку СС-подій (*I, A*) (Baigent et al., 2010; Mills et al., 2011). АСК у дозі 75-160 мг/добу слід застосовувати в межах вторинної профілактики у хворих на ЦД (*I, A*) (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994).

Лікування блокаторм рецепторів P2Y<sub>12</sub> тикагрелором або прасугрелем рекомендоване пацієнтам із ЦД та гострим коронарним синдромом протягом одного року разом з АСК, а також тим, хто отримує АКШ або ЧКВ (*I, A*) (Wallentin et al., 2009; Wiviott et al., 2007). Одночасне застосування ІПП доцільно розглянути у хворих із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, які отримують подвійне антиагрегантне лікування або монотерапію пероральними антикоагулянтами (*I, A*) (Roffi et al., 2016; Valgimigli et al., 2018; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Клопидогрель рекомендований як альтернативна антиагрегантна терапія у разі непереносимості АСК (*I, B*) (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Продовження подвійного антиагрегантного лікування більш ніж 12 місяців (клопидогрелем у повній дозі або тикагрелором по 60 мг двічі на добу) слід розглянути у пацієнтів із ЦД, які перенесли дану терапію без ускладнень у вигляді значущих кровотеч, терміном до трьох років (*IIa, A*) (Mega et al., 2012; Eikelboom et al., 2017; Wallentin et al., 2014; Bonaca et al., 2015). Додавання другого антитромботичного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики можливе у хворих без високого ризику кровотечі (попередній анамнез внутрішньомозкового крововиливу / ішемічного інсульту чи іншої внутрішньочерепної патології, нещодавній шлунково-кишкові кровотечі або анемія через можливу шлунково-кишкову кровотечу, печінкова недостатність, геморагічний діатез чи коагулопатія, старечий вік, стареча астения чи ниркова недостатність, що потребує діалізу або за рШКФ  $<15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (*IIa, A*) (Mega et al., 2012; Eikelboom et al., 2017; Wallentin et al., 2014). Використання β-блокаторів доцільно розглянути в осіб із ЦД та ІХС (*IIb, B*) (Bangalore et al., 2012; Tsujimoto et al., 2018).

### Ведення пацієнтів із СН та ЦД

Огляд рекомендацій щодо терапії СН у хворих на ЦД, а також лікування ЦД для зниження ризику СН представлений на С. 21.

### Пацієнт-орієнтована допомога при ЦД

Осіб із ЦД рекомендовано залучати до групових структурованих освітніх програм із метою інформування про ЦД, контроль глікемії, супутніх захворювань та розширення можливостей пацієнтів (Deakin et al., 2005; Odgers-Jewell et al., 2017). Пацієнт-орієнтовану модель допомоги слід впроваджувати для сприяння спільному контролю за патологією та прийняттю рішень у контексті пріоритетів і цілей хворого (Coulter et al., 2015; Lewin et al., 2001; Ekman et al., 2011). Для підвищення ефективності самостійного обслуговування та мотивації серед пацієнтів із ЦД доцільним є надання індивідуальних стратегій розширення прав і можливостей (Aquino et al., 2018; Cox et al., 2016; Wu et al., 2011).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)



# Можливості нових пероральних антикоагулянтів у межах антитромботичної терапії осіб із високим серцево-судинним ризиком

**В країнах із низьким соціально-економічним рівнем серцево-судинної захворюваності (ССЗ) продовжують займати провідні позиції. Натомість у розвинених країнах ССЗ починають втрачати першість. Певною мірою це зумовлено тим, що можливості лікування осіб із даною патологією, зокрема пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), порушеннями серцевого ритму та серцевою недостатністю (СН), суттєво поліпшилися. Перспективним напрямом антитромботичної терапії в аритмології був присвячений симпозиум, що відбувся за підтримки компанії «Байер» у межах науково-практичної конференції «Дні аритмології в Києві» 21 листопада 2019 року.**



**Завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов** висвітлює сучасні аспекти антитромботичної терапії у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС) з/без фібриляції передсердь (ФП).

Лектор наголосив, що минулий рік позначився появою оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) із ХКС, які наразі перебувають як у центрі уваги, так і критики, оскільки в них фігурує новий термін «хронічні коронарні синдроми» замість хвороби віноцевих артерій. Проте важливою зміною є відмова від оманливого поняття «стабільне» захворювання та заміна його терміном «хронічне», що підкреслює високий ризик протягом усього континууму і спонукає кардіологів до активного лікування цих хворих. Також у зазначених настановах по-іншому представлений алгоритм обстеження й ведення пацієнтів зі стенокардією та підозрою на хворобу коронарних артерій (ХКА) (Knuuti et al., 2019).

Зокрема, етапи обстеження при стенокардії за підозри ХКА включають (Knuuti et al., 2019):

- оцінку симптомів, щоб не пропустити розвиток гострого коронарного синдрому;
- аналіз коморбідності, якості життя хворого – важливо попередньо оцінити можливість виконання реваскуляризації, зокрема, хірургічної;
- загальноклінічні методи дослідження, як-то електрокардіографія, відповідний спектр лабораторних обстежень, рентгенографія серця, ехокардіографія;
- оцінку претестової клінічної ймовірності ХКА;
- діагностичне тестування – за потреби проведення комп'ютерно-томографічної ангіографії (КТА) й коронарентероангіографії (КВГ) з/без визначення фракційного коронарного резерву (FFR) для пошуку ішемії;
- вибір лікування залежно від симптомів та ризику подій.

Нещодавно на конгресі Американської асоціації кардіологів (АСА) було представлено результати міжнародного дослідження порівняльної ефективності медичних та інвазивних підходів при ішемії, які продовжують бурхливо обговорювати (Hochman, 2019). Суть полягає в тому, що агресивне обстеження хворих на ІХС із ранньою коронарографією не завершилось покращенням прогнозу, проте реваскуляризація позитивно вплинула на якість життя. Таким чином, тактика, яку обирають лікарі, що враховує симптоми хвороби та структурний стан міокарда, навряд чи зазнає істотних змін. Звісно, буде збережено навантажувальні проби, за яких критеріями високого ризику є виразна депресія ST при низьких навантаженнях та/або частота серцевих скорочень (ЧСС) менш ніж 130 уд./хв, зниження систолічного артеріального тиску, толерантності до навантаження, складні шлуночкові аритмії при низьких навантаженнях тощо (Weiner et al., 1986). Водночас, на думку Олега Йосиповича, доцільно наполягати на проведенні в пацієнтів коронарографії, оскільки навантажувальні проби не є дуже чутливими, хоча й високо специфічними у плані діагностики коронарної хвороби.

Також вкрай важливим аспектом обстеження пацієнтів з ІХС є пошук супутніх захворювань, які зумовлюють підвищення серцево-судинного (СС) ризику. Зокрема, коморбідними станами, що збільшують вірогідність розвитку СС-подій в осіб із хронічною ІХС, є мультифокальний атеросклероз (+99%), ХСН (+71%),

цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (+44%), порушення функції нирок (+17%) (Bhatt et al., 2010). За даними реєстру REACH, у пацієнтів з ІХС та супутніми патологіями значно підвищений ризик СС-подій, що потрібно враховувати при веденні таких хворих. Проте у лікувальних стандартах, якими користуються клініцисти, цей аспект практично не висвітлений. У межах базисної терапії ІХС здебільшого показані ацетилсаліцилова кислота (АСК) та статини, за потреби – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (Dunning et al., 2013). Але якщо пацієнт нестабільний, або коли стабільному хворому здійснюють перкутанні втручання, чи пацієнт належить до групи дуже високого ризику, слід розглядати призначення подвійної антитромботичної терапії.

У раніше проведених дослідженнях, в яких порівнювали подвійну антиагрегантну терапію з монотерапією, загалом були отримані зівставні результати. Таке лікування зменшувало ймовірність розвитку СС-подій, не впливало на частоту випадків смерті, проте підвищувало ризик кровотеч. Отже, на це потрібно зважати при визначенні доцільності застосування тривалої подвійної антиагрегантної терапії.

Щодо антиагрегантного лікування хворих на периферичний атеросклероз, пацієнтам із симптомним каротидним стенозом рекомендована тривала монотерапія (І, А), а подвійна (АСК + клопидогрель) – лише впродовж одного місяця, коли проводять стентування периферичних артерій (І, В). В осіб із безсимптомним стенозом сонних артерій за низького ризику кровотеч показане приймання АСК у малих дозах (ІІа, С). Тривала монотерапія доцільно застосовувати симптомним хворим на периферичний атеросклероз (І, А), а також усім пацієнтам із периферичним атеросклерозом після реваскуляризації (І, С) (ESC, 2017).

Вочевидь, до останнього року рекомендації не враховували наявності/відсутності супутньої коморбідної патології. Натомість у багатьох пацієнтів є стабільна ІХС або периферичний атеросклероз, або інші фактори додаткового СС-ризiku. Отже, виникало цілком слушне запитання: чи достатньо у таких випадках лише однієї АСК?

Саме цьому аспекту було присвячене велике дослідження COMPASS, в якому порівнювали ефективність інгібування обох шляхів тромбоутворення із застосуванням комбінації вазопротекторної дози антикоагулянту ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу + АСК по 100 мг/добу та монотерапії АСК по 100 мг/добу. Середній період спостереження становив 23 місяці. Випробування було достроково припинене через істотні переваги ефективності комбінації АСК + ривароксабан порівняно з монотерапією АСК (Eikelboom et al., 2017; Bosch et al., 2017). Зокрема, ризик СС-подій, як-то інсульт, СС-смерть, інфаркт міокарда (ІМ), знижувався на 24%, летальних наслідків від будь-яких причин – на 18% (Eikelboom et al., 2017). Підвищення ризику кровотеч мало місце лише у перший рік лікування, при цьому в деяких випадках це дозволяло на ранніх етапах виявляти зловласні новоутворення (Conolly et al., 2017).

Тож закономірно, що подвійна антитромботична терапія АСК і ривароксабаном при вигідному співвідношенні користі/ризiku, яка дозволяє суттєво збільшити шанси пацієнта на тривале виживання без виникнення СС-подій, була включена до нових рекомендацій як підхід із високим рівнем доказовості (ІІа, А) (Knuuti et al., 2019).

Окрім того, професор Жарінов звернув увагу на те, що з часом у пацієнта із хронічною ІХС, в якого, можливо, раніше проводили перкутанні коронарні втручання (ПКВ), зростає ризик

виникнення ФП. Як у такому разі змінюється антитромботична терапія? Впродовж найближчих 40 років передбачається значне зростання ймовірності розвитку ФП за рахунок збільшення частки пацієнтів віком >75 років (Krijthe et al., 2013). При цьому вперше діагностована ФП є суттєвим СС-фактором ризику – вірогідність летального наслідку зростає удвічі (Andersson et al., 2013). Чимало пацієнтів (33,9% із вперше діагностованою ФП) мають хронічну хворобу нирок (ХХН), що потрібно враховувати при виборі оптимального лікування (Жарінов та співавт., 2013). До того ж у кожного 5-го хворого із вперше виявленою ФП через шість місяців виникають серйозні СС-ускладнення (Жарінов, Залізна, 2017).

Відомо, що подвійна антиагрегантна терапія при ФП (АСК + клопидогрель) порівняно з варфарином виявилася менш ефективною та небезпечною з точки зору ризику кровотеч (Conolly et al., 2006). Водночас в актуальних європейських рекомендаціях зазначено, що у пацієнтів із судинною патологією, ІХС та периферичним атеросклерозом перевагу слід віддавати сучасним прямим оральним антикоагулянтам (ОАК) (Kirchhof, 2016).

Також доповідач розглянув особливості антитромботичної терапії при ФП і стабільній ІХС. Зокрема, якщо пацієнт отримує антикоагулянт, додаткове призначення антиагреганту для зниження ризику не потрібне, оскільки це асоційовано зі збільшенням вірогідності кровотеч. Отже, стандартним лікуванням при стабільній ІХС та ФП є монотерапія антикоагулянтом.

Таким чином, у пацієнтів з ІХС без ФП, але з іншими факторами ризику доцільно розглянути подвійне антитромботичне лікування (ривароксабан у вазопротекторній дозі + АСК), тоді як поява ФП при хронічній ІХС є сигналом для застосування «повної» дози антикоагулянту як монотерапії. Тобто монотерапії прямим ОАК (ривароксабаном) абсолютно достатньо для пацієнтів із хронічною ІХС та ФП. Саме ривароксабан (препарат Ксарелто компанії Bayer) був найкраще вивчений у хворих із високим ризиком емболічних та геморагічних ускладнень (Piccini et al., 2014). Загалом цей лікарський засіб має широку сферу клінічного застосування на підставі даних доказової медицини.



**Завідувач відділення лікування аритмій із рентгено-оперативною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), к. мед. н. Борис Богданович Кравчук** присвятив доповідь антикоагулянтній терапії у пацієнтів із ФП високого ризику. Спікер зазначив, що у стратегії лікування ФП одним із ключових моментів є профілактика тромбоемболії як основного ускладнення, що впливає на тривалість та якість життя хворого.

У разі відсутності механічного клапану серця або мітрального стенозу середнього чи тяжкого ступеня при ризiku інсульту, залежно від наявності факторів ризику за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, розглядають призначення ОАК, зокрема вітаміну К-незалежних пероральних антикоагулянтів, або інноваційних оральних антикоагулянтів (НОАК), що є препаратами першої лінії у пацієнтів із неклапанною ФП (Ponikowski et al., 2016).

Наявні на ринку НОАК продемонстрували переваги щодо профілактики ішемічних подій та профілю безпеки. Але часто важко прийняти рішення щодо призначення лікування, оскільки ФП не завжди перебігає самотійно. У більшості випадків ФП поєднується з іншим

захворюванням (артеріальною гіпертензією – 72%, СН – 46%, ІХС – 32%, ЦД – 21%, нирковою недостатністю – 15%, цереброваскулярними патологіями – 14%), що впливає на особливості антикоагулянтної терапії. Іншими словами, у реальному житті хворі на ФП – переважно літні люди, що мають коморбідні стани: 2 із 3 наших пацієнтів із ФП страждають на ХХН, а принаймні 1 із 3 – на ІХС (Alam et al., 2012).

Відомо, що у 48% випадків за наявності високого ризику відповідно до CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та ≥2 балів лікарі приймають рішення не призначати НОАК, що впливає на обмеження клінічних даних щодо використання цих препаратів у пацієнтів старших вікових груп (Kakkar et al., 2013). Водночас усі НОАК досліджено у хворих >75 років, та було продемонстровано переваги препаратів над варфарином щодо профілю ефективності й безпеки (Ruff et al., 2014).

Суттєвим фактором ризику тромбоемболічних ускладнень у хворих на ФП є погіршення функції нирок: зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв збільшує вірогідність інсульту на 12% (Piccini et al., 2012). Також у пацієнтів із ХХН зростає ризик кровотеч, ІМ та смерті (Olesen et al., 2012). Поєднання інсульту / транзитної ішемічної атаки в анамнезі та ХХН драматично збільшує ймовірність повторного інсульту в осіб із неклапанною ФП (Piccini et al., 2013). При цьому застосування варфарину спричиняє розвиток дефіциту вітаміну К і кальцифікації ниркових артерій, погіршуючи функцію нирок (Holden, 2010; Bohm et al., 2015).

Спеціальне дозування препарату для пацієнтів із ХХН вивчали лише в дослідженні ROCKET AF (Patel, 2011). Було встановлено, що спеціальна доза ривароксабану 15 мг у пацієнтів із нирковою недостатністю асоціювалася зі зниженням відносного ризику небезпечних кровотеч порівняно з варфарином на 61% (Fox et al., 2011). Також результати продемонстрували достовірне зменшення вірогідності розвитку інсульту та системної емболії на тлі терапії ривароксабаном порівняно з варфарином в осіб із прогресуючим погіршенням функції нирок (Christopher, 2016).

Відповідно до рекомендацій ESC, у всіх пацієнтів із ФП рекомендовано оцінювати функцію нирок на підставі креатиніну сироватки крові або кліренсу креатиніну для виявлення хвороби нирок та корекції дози для терапії ФП (І, А). В усіх хворих, які отримують ОАК, слід аналізувати функцію нирок принаймні раз на рік для своєчасного виявлення ХХН (ІІа, В) (Kirchhof et al., 2016).

Також лектор зауважив, що ЦД суттєво погіршує стан пацієнтів із ФП. Гіперглікемія чинить шкідливий вплив на судини, обмін ліпідів та коагуляцію. Зокрема, її мікросудинними ускладненнями є діабетична нефропатія, невропатія, ретинопатія, тоді як серед макросудинних виділяють ІХС, захворювання периферичних артерій, інсульт. Своєю чергою застосування такого НОАК, як ривароксабан сприяє зниженню СС-смерті в осіб із ФП та ЦД порівняно з варфарином (Bansilal, 2015; Ezekowitz, 2015; Brambatti, 2015).

**Насамкінець лектор озвучив наступні висновки:**

- при неклапанній ФП перевагу слід віддавати НОАК (Ruff et al., 2014);
- із віком для хворих на ФП зростає потреба в антикоагулянтній терапії (White, 1999);
- ефективність та безпека препарату Ксарелто (ривароксабану) вивчені на великій вибірці пацієнтів групи високого ризику як інсульту, так і кровотеч;
- при застосуванні Ксарелто відносний ризик фатальних кровотеч є нижчим на 61% в осіб із порушеною функцією нирок порівняно з варфарином (Patel et al., 2011);
- режим дозування Ксарелто залежить лише від кліренсу креатиніну і не залежить від інших факторів;
- Ксарелто порівняно з варфарином знижує СС-смертність у пацієнтів із ФП та ЦД (Brambatti, 2015).

Підготувала **Олександра Демецька**





# Дотримання режиму біологічної терапії та оцінка витрат у пацієнтів із ревматоїдним артритом

**Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне захворювання, яке потребує тривалої терапії. Метою лікування є зниження активності хвороби або досягнення ремісії та гальмування прогресування ураження суглобів й інших ускладнень при РА. B.S. Stolshek et al. провели ретроспективне когортне дослідження, в якому прагнули оцінити дотримання режиму застосування нових біологічних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (бХМАРП) у пацієнтів із РА, а також пов'язані з терапією витрати. Отримані результати опубліковані у виданні The American Journal of Managed Care (2018; 24 (8): SP315-SP321).**

У рекомендаціях Американського коледжу ревматології (ACR) запропоновано кілька варіантів оцінки активності хвороби, зокрема шкала активності захворювання на основі 28 суглобів (DAS-28) (Anderson et al., 2012). Також розроблено та затверджено алгоритм визначення ефективності лікування на основі результатів DAS-28 із баз даних щодо отримання медичних послуг. Ключовим компонентом такого підходу є аналіз дотримання режиму терапії, який має підтвердити, що активність захворювання, скоріше, пов'язана з початковим використанням ліків, аніж подальшою терапією (Curtis et al., 2011).

Наразі доступні методи терапії середнього й важкого ступеня РА включають традиційні синтетичні (сХМАРП), як-от метотрексат, та бХМАРП (Singh et al., 2016). Серед найчастіше застосовуваних бХМАРП – селективний модулятор Т-клітинної стимуляції абатацепт та інгібітори фактора некрозу пухлини адаліумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт, голіумаб та інфліксимаб.

**Прихильність пацієнта до призначеної терапії важлива для досягнення клінічних цілей.** Хоча коротко- та довгострокові схеми застосування бХМАРП безпосередньо впливають на ефективність лікування, використання протягом тривалішого терміну вивчене недостатньо. Загалом дотримання режиму терапії бХМАРП у проведених дослідженнях було субоптимальним, хоча у більшості не вивчали періоди >12 місяців

(Scheiman-Elazary et al., 2016). Низька прихильність до лікування препаратами при РА була пов'язана із прогресуванням патології, витратами та збільшенням використання ресурсів охорони здоров'я (Contreras-Yanez et al., 2010; Bluett et al., 2015; De Vera et al., 2014; Tang et al., 2008).

Наявні результати досліджень відображають досвід лікування різних популяцій хворих на РА. Це дозволяє припустити, що підтримання дотримання режиму терапії є важливим навіть для пацієнтів із низькою активністю захворювання, які відповідають критеріям ефективного лікування. B.S. Stolshek et al. вирішили оцінити прихильність до терапії протягом перших двох років після початку застосування бХМАРП у когорті хворих на РА.

## Матеріали й методи дослідження

### План дослідження та джерела даних

Заявки на отримання препаратів відповідно до програми медичного страхування пацієнта (далі ЗОП), проаналізовані в цьому ретроспективному когортному дослідженні, були надані з 1 липня 2008 р. до 31 грудня 2014 р. Дата першої заявки на бХМАРП була визначена як індексна. Доіндексний (базовий) період тривав шість місяців до індексної дати, постіндексний (спостережний) – 24 місяці після неї. Основною метою спостереження була оцінка дотримання розпочатої терапії бХМАРП протягом одного та двох років серед осіб із РА.

Комплаєнс впродовж другого року аналізували серед пацієнтів, які отримали або не отримали ефекту від терапії, та серед тих, що були чи не були прихильними протягом першого року лікування. Також були оцінені загальні та пов'язані із РА витрати. Аналіз ґрунтувався на даних хворих, отриманих зі зведеної бази даних IMS PharMetrics Plus, яка включає ЗОП понад 100 млн пацієнтів на території США.

## Відбір і категоризація пацієнтів

Дослідники проаналізували дані пацієнтів із РА віком від 18 до 64 років, які перебували під постійним наглядом протягом принаймні 30 місяців та почали застосовувати абатацепт, адаліумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт, голіумаб або інфліксимаб. Критерії включення були наступними: діагноз РА за Міжнародною класифікацією хвороб 9-го перегляду протягом 6-місячного доіндексного періоду; хворі раніше не отримували терапію бХМАРП; пацієнти постійно дотримувалися того самого плану лікування протягом принаймні 30 місяців (6 місяців за доіндексний період та 24 місяці – постіндексний); учасники надали ЗОП на абатацепт, адаліумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт чи голіумаб; або заяву на виплату страхового вішкодування на інфліксимаб з 2009 до 2012 рр. Критерії виключення: вік >65 років та відсутність покриття визначених ризиків за програмою страхування Medicare; наявність заявок на будь-який бХМАРП, призначений для лікування РА першої/другої лінії, або тофацитиніб за доіндексний період (для виявлення пацієнтів, які не отримували бХМАРП); наявність заявок на ≥2 бХМАРП на індексну дату; діагноз, при якому призначають бХМАРП, не пов'язаний із РА (псоріаз, псоріатичний артрит, анкілозуючий спондиліт, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Крона, виразковий коліт) протягом доіндексного періоду або до індексної дати; застосування будь-якого бХМАРП при РА, не затвердженого FDA, тощо.

Вважалося, що пацієнти отримали ефективне лікування бХМАРП за такими показниками: високий рівень дотримання (частка охоплених днів [ЧОД] ≥80%), відсутність переходу на інший бХМАРП чи додавання іншого бХМАРП до поточної схеми лікування, або нового сХМАРП, збільшення дози бХМАРП чи частоти дозування; застосування не більш ніж однієї ін'єкції глюкокортикоїдів і відсутність підвищення дози пероральних глюкокортикоїдів за перший рік. Хворі також були оцінені як прихильні (відсутність прогалин ≥90 днів протягом шести місяців після індексної дати) або неприхильні до лікування бХМАРП (Krack et al., 2016; Johnston et al., 2015).

## Клінічні наслідки

Аналізовані бХМАРП включали п/ш адаліумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт і голіумаб, а також в/в абатацепт та інфліксимаб. Затверджені схеми п/ш введення: 40 мг один раз на два тижні для адаліумабу, 400 мг на 2-му та 4-му тижнях, а потім 200 мг раз на два тижні для цертолізумабу пеголу, 50 мг щотижня для етанерцепту та 50 мг щомісяця для голіумабу. Затверджені схеми в/в введення: 500 мг для пацієнтів вагою до 60 кг, 750 мг – від 60 до 100 кг та 1000 мг – від 100 кг на початку, 2-му та 4-му тижнях, а потім однакові дози кожні чотири тижні для абатацепту та 3 мг/кг на початку, на 2-му та 6-му тижнях із наступним дозуванням кожні вісім тижнів для інфліксимабу.

Дотримання режиму лікування обчислювали за ЧОД протягом першого, другого років терапії та фіксованого 24-місячного постіндексного періоду. ЧОД обчислювали як загальну частку

днів виписаного рецепту для досліджуваного бХМАРП, поділену на загальну кількість днів у відповідному періоді спостереження (365 або 730 днів). ЗОП фіксували лише впродовж дослідження. Потенційні показники дотримання режиму терапії включали демографічні (вік, стать, географічний регіон тощо) та клінічні характеристики (коморбідні захворювання, попереднє та супутнє застосування сХМАРП і глюкокортикоїдів, витрати на медичні послуги протягом доіндексного періоду).

Загальні та пов'язані з РА прямі витрати оцінювали впродовж другого року. Загальні постіндексні витрати на медичні послуги включали план лікування і стаціонарні та амбулаторні витрати хворого з діагнозом РА відповідно до ЗОП на сХМАРП або бХМАРП.

## Статистичний аналіз

Дотримання та прихильність до терапії бХМАРП оцінювали за лікуванням когорт хворих та періодом спостереження. Учасників поділили на дві підгрупи за клінічними результатами першого року (ті, що отримали ефективне лікування або прихильні пацієнти) та комплаєнсом впродовж другого року. Для аналізу було визначено дві групи хворих, які не отримали ефективного лікування: учасники, що не відповідали жодним критеріям ефективності, або ж ті, хто не відповідав лише критеріям дотримання режиму терапії. Тест хі-квадрат використовували для оцінки статистичної значущості відмінностей для категоричних змінних, t-критерій Стьюдента та дисперсійний аналіз – для нормально розподілених безперервних змінних, а непараметричні тести критерію Вілкоксона та Краскела – Волліса – для безперервних змінних, які зазвичай не розподілялися. Статистичну значущість встановлювали при  $p < 0,05$ , без коригування кратності.

Регресійні логістичні моделі застосовували для коригування оцінок демографічних та клінічних характеристик, які впливали на прогноз комплаєнсу, зі статистично значущими змінними з однофакторного аналізу, вибраних для включення до багатофакторного аналізу.

Зворотна ймовірність структурних моделей лікування слугувала для оцінки скоригованих загальних та пов'язаних із РА витрат на медичні послуги за другий рік для пацієнтів, які отримали / не отримали ефективного лікування, на основі узагальненої лінійної моделі з логарифмічним зв'язком та гама-розподіленням.

## Результати дослідження

### Популяція хворих

У дослідженні взяли участь 10 374 осіб із РА. Середній вік становив 49,6 року, більшість пацієнтів – жінки (76,1%). Найчастіше застосовуваними бХМАРП були етанерцепт (42,7%) та адаліумаб (37,8%). Загалом 3076 хворих (29,7%) відповідали усім критеріям ефективного лікування протягом першого року; 6251 був включений в аналіз комплаєнсу впродовж другого року, з яких 2934 віднесли до категорії ефективної, а 3317 – неефективної терапії за перший рік. 3-поміж пацієнтів, які не отримали ефективного лікування, 1354 не відповідали лише критеріям дотримання режиму терапії, а 1963 – жодному критерію ефективності. Лікування продовжували 47,5% учасників протягом шести місяців після індексної дати.

### Показники дотримання режиму терапії

З усіх пацієнтів 46% продовжували застосовувати призначений бХМАРП (ЧОД ≥80%) протягом одного року, 33,6% – двох років (рис. А). На другому році 44,4% хворих (ті, що продовжили застосовувати бХМАРП) дотримувалися режиму терапії, зокрема, 59 та 31,5% отримали та не отримали ефективного лікування. Коефіцієнти комплаєнсу були подібними серед учасників, які застосовували п/ш бХМАРП: абатацепт, адаліумаб, цертолізумаб та етанерцепт. Найвищими показники дотримання терапії виявилися серед пацієнтів, які застосовували інфліксимаб, найнижчими – голіумаб.



- Використовується у більш ніж 80 країнах світу<sup>1</sup>
- Понад 100 000 пролікованих пацієнтів<sup>1</sup>

**Перший біосиміляр на основі моноклональних антитіл для застосування в ревматології<sup>2</sup>**

Порівнянний з референтним інфліксимабом профіль ефективності та безпеки<sup>3</sup>



1. У різних країнах біосиміляр інфліксимабу виробництва компанії Celltrion зареєстрований під такими торговими назвами, як Фламмегіс, Ремсіва та Інфлектра. Data on file. 2. Dörner T, Strand V, Cornes P et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016; 75: 974–982. 3. Celltrion. CT-P13 (infliximab biosimilar). Briefing document for the Arthritis Advisory Committee. <https://www.fda.gov/downloads/advocymittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisadvisorycommittee/ucm484860.pdf>. Published February, 2016. Accessed February, 2018. **Фламмегіс®. Витяг з інструкції до медичного застосування.** Фламмегіс® є біологічним медичним продуктом. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит. Анкілозуючий спондиліт. Псоріатичний артрит. Хвороба Крона у дорослих. Хвороба Крона у дітей. Виразковий коліт. Псоріаз. Лікування препаратом Фламмегіс® має розпочинатися та проводитися під наглядом кваліфікованих лікарів, що мають досвід у діагностиці та лікуванні зазначених хвороб. Препарат Фламмегіс® має вводитися внутрішньовенно. **Побічна дія.** Найбільш серйозні реакції АDR, пов'язані із застосуванням блокувальних TNF, що спостерігалися у разі застосування інфліксимабу, включали реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність (СНГ), тяжкі інфекції (у тому числі сепсис, інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, та туберкульоз), сироваткову хворобу (реакції гіперчутливості уповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак / вовчаковий синдром, демієлінізуючі захворювання, гепатобілярні розлади, лімфому, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки (HSTCL), кишковий або періанальний абсцес (у пацієнтів з хворобою Крона) та інші серйозні реакції на інфузію. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, до інших миш'яних білків або до будь-яких допоміжних компонентів препарату. Пацієнти з тяжкими інфекціями (туберкульоз, сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції), із серцевою недостатністю середнього та тяжкого ступеня тяжкості (NYHA III/IV). Діти. Препарат застосовують дітям старше 6 років при хворобі Крона. Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям з іншою патологією недостатньо, тому в інших випадках застосування Фламмегіс® дітям не рекомендовано. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробники.** ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕПС», Угорщина, 1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді 118-120, Угорщина. СЕЛЛТРИОН Інж., Республіка Корея, 23, Академі-ро, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея, 20, Академі-ро 51 беон-гіл, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея. **Р.П.** UA/13090/01/01. Наказ МОЗ №629 від 21.03.2019. **Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.** За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «ЕПС УКРАЇНА», м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38.



На другому році 12% хворих, які не отримали ефективної терапії та не відповідали лише критерію прихильності до лікування, мали дуже низький комплаєнс (рис. Б). Пацієнти, які постійно використовували призначений препарат протягом шести місяців, мали вищий рівень дотримання режиму терапії протягом другого року (60,6%) порівняно з тими, які не приймали його постійно (10,6%;  $p < 0,0001$ ) (рис. В). Статистично значущі показники вищого дотримання режиму лікування включали бХМАРП абатацепт та інфліксимаб за перший рік, а також етанерцепт та інфліксимаб — за другий рік, вікові групи 45-54 і 55-64 роки, стать (чоловіки) тощо.

#### Показники витрат

Скориговані загальні витрати на медичні послуги за другий рік склали 39 425 та 25 333 доларів США для пацієнтів, які отримали та не отримали ефективного лікування відповідно. Скориговані загальні витрати, пов'язані з РА, за другий рік склали 22 123 та 9250 доларів США для хворих, які отримали та не отримали ефективної терапії відповідно. Показники вищих загальних витрат на медичні послуги включали ефективне лікування на першому році, абатацепт як призначений бХМАРП, старший вік, застосування глюкокортикоїдів до початку дослідження, 3 бали за індексом коморбідності Чарльсона та витрати на доіндексні медичні послуги. Серед параметрів більш значущих витрат, асоційованих із РА, було ефективне лікування впродовж першого року та 2012 р.

#### Обговорення

У межах дослідження дотримання пацієнтами із РА терапії бХМАРП (ЧОД  $\geq 80\%$ ), які впродовж першого року отримали ефективне лікування, на другому році становило 59%. Учасники, які не продовжили застосовувати призначений бХМАРП протягом другого року, були вилучені з аналізу. 3-поміж хворих, які продовжили використовувати бХМАРП та не отримали ефективної терапії, 32% тих, хто не відповідав жодним критеріям ефективності, й 12% тих, хто не відповідав критеріям комплаєнсу, дотримувалися режиму лікування

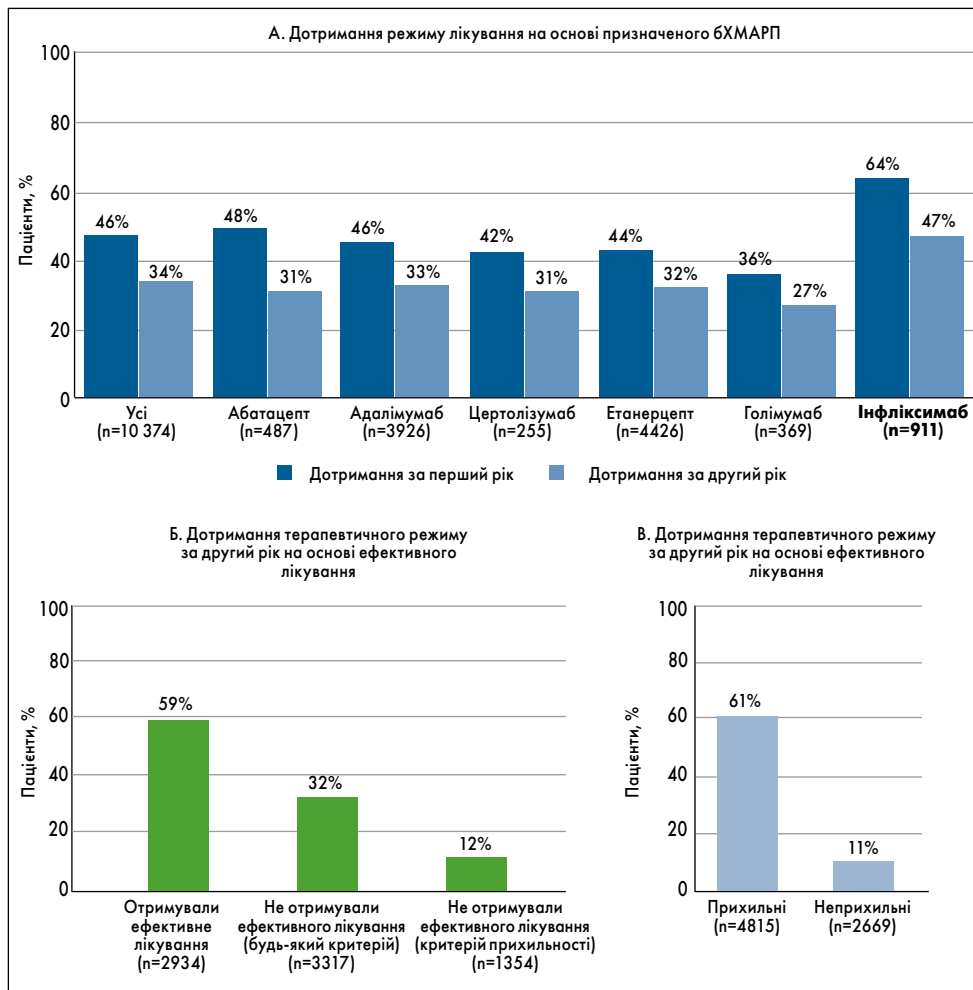


Рисунок. Дотримання режиму застосування бХМАРП у пацієнтів із РА

на другому році. Варто зауважити, що в усіх пацієнтів рівень прихильності до лікування становив 34% через два роки після початку застосування бХМАРП. Ці результати виявилися зіставними з опублікованими раніше даними у дослідженнях тривалістю від шести місяців до трьох років щодо дотримання режиму застосування ліків у пацієнтів із РА, які коливалися від 30 до 90% (Scheiman-Elazary et al., 2016; Blum et al., 2011; van den Bemt et al., 2012).

Отримані результати свідчать, що пацієнти літнього віку та ті, що попередньо застосовували бХМАРП, імовірно дотримувалися режиму терапії порівняно з молодшими хворими та тими, хто раніше не лікувався ХМАРП. Окрім того, препарати, які вводять в/в, можуть бути пов'язані з кращим комплаєнсом порівняно з агентами, які вводять п/ш, оскільки інфузійну терапію проводять у клініці, а взаємодія з медичним персоналом може спонукати пацієнтів дотримуватися

режиму лікування. На першому році це припущення було підтверджене при використанні абатацепту та інфліксимабу, а на другому — лише інфліксимабу. Серед лікарських засобів, які вводили п/ш, пацієнти на голімумабі мали меншу прихильність до лікування порівняно з етанерцептом як на першому, так і на другому році. Таким чином, вибір препарату може вплинути на дотримання хворим режиму лікування.

На додачу було виявлено, що пацієнти, які отримали ефективне лікування, дотримувалися режиму застосування ліків і мали менші витрати на медичні послуги та не медикаментозні засоби, ніж ті, що не отримали ефективної терапії та не були прихильними до лікування (Bonafede et al., 2015; De Vera et al., 2014; Tang et al., 2008). Також скориговані загальні витрати та витрати, пов'язані з РА, були вищими серед хворих, які отримали ефективне лікування, порівняно з тими, що не отримали. Безпосередньо порівняти результати з даними попередніх досліджень неможливо, оскільки витрати на лікарські засоби та медичні послуги не були розділені. Проте варто зазначити, що пацієнти, які дотримуються режиму терапії, вірогідно, мають більші видатки на ліки, а ті, хто отримує ефективне лікування, — додаткові витрати на медичні послуги, якщо це позитивно впливає на комплаєнс.

#### Висновки

Результати дослідження B.S. Stolshek et al. показали, що ефективне лікування впродовж першого року застосування бХМАРП в осіб із РА пов'язане з вищим комплаєнсом на другий рік порівняно з неефективною терапією. Дотримання режиму використання бХМАРП було субоптимальним серед пацієнтів, які отримали ефективне та неефективне лікування, що свідчить про необхідність вдосконалення стратегій для поліпшення комплаєнсу в пацієнтів із РА, що розпочали біологічну терапію.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Інфліксимаб виробництва «Селлтріон, Інк.» (Республіка Корея), ЗАТ «Фармацевтичний Завод ЕГС» (Угорщина) зареєстровано в Україні під торговою маркою Фламмеріс®.



## ДАЙДЖЕСТ

# РЕВМАТОЛОГІЯ

## Оценка когнитивной функции у больных системной склеродермией: пилотное исследование

Было проведено исследование, цель которого — изучить когнитивную дисфункцию у взрослых пациентов с системной склеродермией (СС) без клинических неврологических проявлений и установить их связь с другими показателями тяжести заболевания.

**Методы.** В ходе наблюдения 20 пациенток, которые отвечали критериям СС согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа ревматологии (ACR, 2013), сравнивали с 20 здоровыми добровольцами, соответствовавшими по возрасту, полу и уровню образования. Средний возраст и длительность заболевания составили  $41,8 \pm 12,52$  и  $6,9 \pm 5,4$  года соответственно. Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), шкалу Векслера (WAIS-III) и компонент Р300 связанных с событиями потенциалов (ERP) применяли для субъективной и объективной оценки когнитивной функции при СС.

**Результаты.** У 65% участниц показатель MMSE был  $< 25$ , также наблюдались когнитивные нарушения. Несмотря на отсутствие клинически очевидных неврологических проявлений, у больных отмечали более низкий показатель MMSE, высокий индекс ухудшения и длительную латентность Р300 по сравнению с контрольной группой ( $0,010$  и  $0,008$  соответственно;  $p = 0,0001$ ). Была обнаружена положительная связь между индексом ухудшения и баллом по шкале тяжести болезни Медсгера ( $r = 0,518$ ;  $p = 0,012$ ). Отмечалось мало различий между ограниченной и диффузной формой СС.

**Выводы.** По результатам исследования, при СС могут возникать субклинические когнитивные нарушения. Ранняя диагностика должна быть проведена либо субъективно с использованием психометрических тестов, таких как MMSE или WAIS-III), либо объективно — с помощью вызванных потенциалов Р300. Балл по шкале тяжести Медсгера, по-видимому, имеет тесную корреляцию с когнитивной дисфункцией.

Khedr E. M. et al. Evaluation of cognitive function in systemic sclerosis patients: a pilot study // Clin Rheumatol, 2020

## Клиническое значение сывороточного уровня кальпротектина для оценки активности заболевания при ревматоидном артрите с нормальным уровнем С-реактивного белка

Данные относительно прогностического значения кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом (РА) при нормальном уровне С-реактивного белка (СРБ) ограничены. Было проведено исследование, посвященное оценке сывороточного уровня кальпротектина у лиц с активной формой РА и анализа его прогностической ценности для определения активности заболевания несмотря на нормальный уровень СРБ.

**Методы.** В исследование были включены 162 пациента с активным РА и нормальным содержанием СРБ, а также 57 здоровых пациентов. Кальпротектин в плазме крови измеряли с помощью коммерчески доступного иммуноферментного анализа (ELISA) с учетом исходных клинических характеристик. Показатель активности заболевания оценивали согласно шкале DAS-28. Прогностическое значение

кальпротектина для активности болезни у лиц с РА и нормальным уровнем СРБ определяли путем одномоментного/многомерного анализа с применением рабочей характеристической кривой.

**Результаты.** Сывороточный уровень кальпротектина у пациентов с активным РА оказался значительно выше, чем у здоровых добровольцев контрольной группы ( $3,5 \pm 3,2$  против  $2,5 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ). Однофакторный анализ показал, что концентрация кальпротектина была достоверно связана с активностью РА. Средние показатели кальпротектина у лиц с высокой активностью заболевания ( $\text{DAS-28} > 5,1$ ) были значительно выше, чем у таковых с низкой ( $4,3 \pm 3,5$  против  $2,6 \pm 1,1$ ;  $p < 0,01$ ). Содержание кальпротектина в сыворотке крови также оценивали как независимый прогностический фактор для активности РА при многомерном анализе (95% доверительный интервал [ДИ]  $1,12-6,84$ ;  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Сывороточный уровень кальпротектина можно эффективно использовать как показатель активности заболевания у пациентов с РА, тогда как СРБ не является достоверным параметром.

Wang Y. et al. Clinical significance of serum calprotectin level for the disease activity in active rheumatoid arthritis with normal C-reactive protein // Int J Clin Exp Pathol, 2019

## Нехирургическое лечение аутоиммунных заболеваний височно-нижнечелюстного сустава

Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ДВНЧС) наблюдается при ряде аутоиммунных заболеваний, но количество исследований, в которых оценивали влияние этих патологий на ДВНЧС, ограничено. Таким образом, был выполнен обзор, цель которого — определить влияние аутоиммунных болезней на ДВНЧС.

**Методы.** Для поиска соответствующих статей использовали международные базы данных, в том числе Web of Sciences, PubMed и Scopus. Ключевые слова поиска были следующими: аутоиммунные заболевания ВНЧС, ДВНЧС, медикаментозная терапия, неинвазивное, местное и системное лечение.

**Результаты.** Всего было найдено 11 статей, в том числе по РА, красной волчанке и СС. Во всех публикациях отмечено, что ВНЧС обладает особенностями, которые отличают его от других суставов человеческого тела. Случаи травмы ВНЧС и ДВНЧС требуют специального лечения. Таким образом, ранняя диагностика ДВНЧС имеет важное значение. Методы терапии включали пероральные стероиды, болезнь-модифицирующие антиревматические, нестероидные противовоспалительные средства, метотрексат по 75 мг и комбинированное лечение данным препаратом.

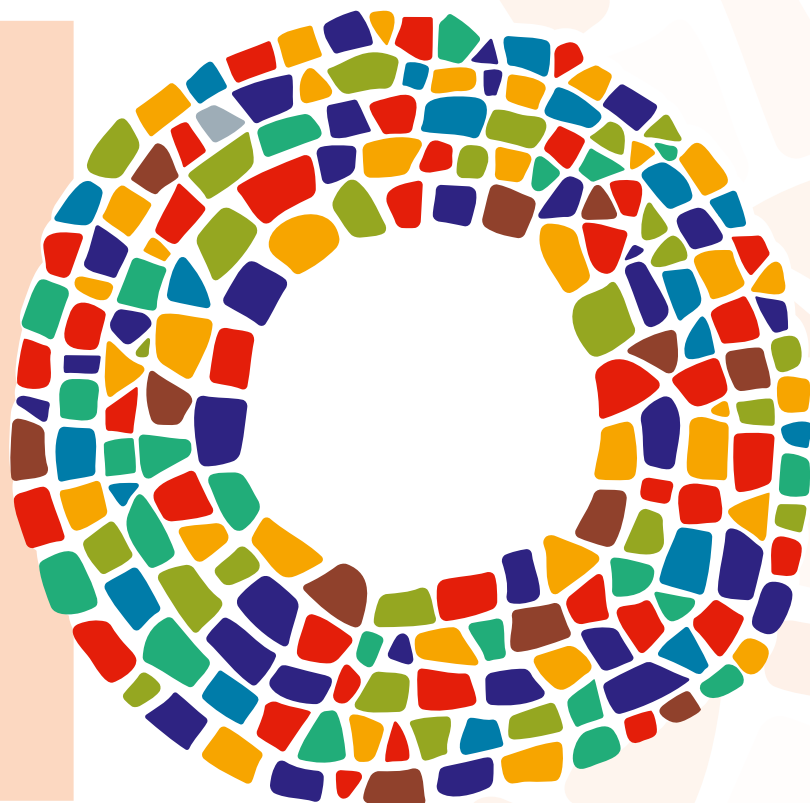
**Выводы.** На основании результатов исследования можно сделать вывод, что ДВНЧС наблюдается при некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая РА, красную волчанку и СС. Следовательно, необходимо междисциплинарное сотрудничество между ревматологами и стоматологами, для того чтобы выбрать наилучший консервативный метод и медикаментозную терапию при ДВНЧС, уменьшить ее прогрессирование и боль, связанную с этим расстройством.

Shoohanizad E. et al. Nonsurgical management of temporomandibular joint autoimmune disorders // AIMS Public Health, 2019



# ТІВОРТІН®

— оригінальний лівообертаючий аргінін  
для захисту судин



## РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



**Курс лікування:** Тівортін 4,2 % р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.

Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ.** Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчуйливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

\*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.





В.О. Шумаков, д. мед. н., професор, ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

# Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції

**Несприятливий вплив практично усіх відомих факторів ризику атеросклерозу реалізується через дисфункцію ендотелію. При цьому ймовірність її виникнення підвищується залежно від збільшення загального числа чинників ризику в пацієнта та їхньої комбінації. Зокрема, функція ендотелію порушується раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу.**

В Україні від ішемічної хвороби серця станом на 2018 р. померло 68,8% осіб, від цереброваскулярних патологій разом з інсультом — 27,9% (Коваленко, Корнацький, 2019). Морфологічною основою цих захворювань є атеросклероз. Таким чином, ендотеліальна дисфункція являє собою предиктор високого ризику ССЗ (Behrendt, 2002; Davignon, 2004).

## Стратегічна роль ендотелію

Перші роботи з детального вивчення структури й функції ендотелію, а також оцінювання його стратегічної ролі було опубліковано лауреатом Нобелівської премії Н. Florey. У 1966 р. він передбачив кардинальний перегляд у найближче десятиліття уявлень про ендотелій — від «целофанової плівки» до найважливішого чинника формування атеросклерозу (Полонецький, 2012). Черговий суттєвий прорив у вивченні ендотеліального шару стався 1980 р., коли стали доступними дані дослідження щодо впливу ацетилхоліну на зміну діаметра магістральних артерій кролика залежно від стану ендотелію (Furchgott, Zawadzki, 1980). Авторами був описаний «ендотеліальний фактор розслаблення», пізніше визначений як оксид азоту (NO).

Ендотелій — це не просто бар'єр або фільтр. В сучасному науковому світі ендотелій розглядають як окремий орган масою 1,5-1,8 кг, що являє собою пласт спеціалізованих клітин з ендокринними, автокринними, паракринними властивостями та вистилає зсередини все серцево-судинне дерево (Корж, 2003). Стратегічне розташування ендотелію на кордоні внутрішніх середовищ організму дозволяє йому забезпечувати підтримання судинного гомеостазу.

Ендотеліальне дерево не є однорідним за своєю архітектурою. Його гетерогенність, що відповідає такій судинного русла, залежить від розміру, структури, біохімічної організації та функції відомого органа. Таким чином, патологічні явища так само вибірково розвиваються в популяціях ендотеліальних і судинних клітин: вони неоднаково чутливі до атеросклерозу, ішемічних порушень та ін. Ці особливості є досить суттєвими при формуванні ендотеліальної дисфункції (Гомозков, 2000).

Відомо, що ендотелій також виробляє деякі вазоактивні речовини, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові до судинної стінки, а також судинний тонус. Ендотелій є джерелом вазоконстрикторних факторів, які врівноважують вплив вазодилаторів на судинний тонус. Найважливішим із відомих вазоконстрикторів вважається ендотелін-1 (ET-1) — пептид, який утворюється не тільки в ендотеліоцитах, але й у клітинах гладеньких м'язів судин, нейронах і астроцитах головного та спинного мозку, мезангіальних ниркових, внутрішньоматкових клітинах, гепатоцитах, клітинах Сертолі й епітеліоцитах молочних залоз. Стимулами для утворення та секреції ET-1 є низка факторів, а саме: гіпоксія, ангіотензин II (AT II), тромбін, гіперхолестеринемія, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), гіперглікемія, кортизон (Воробйова та співавт., 2010).

ET-1 спричиняє атеросклеротичне пошкодження судин, розвиток легеневої та системної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), ішемічних пошкоджень мозку, а також розглядається як маркер і предиктор тяжкості й результату цих патологічних станів (Teerlink, 2005). Своєю чергою до основних вазодилаторів відносяться NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації (EDHF) та простагліклін. Відомо, що NO утворюється у клітинах ендотелію з L-аргініну під дією кальцій-/кальмодулін-залежної ізоформи NO-синтетази (Полонецький, 2012).

Різні чинники, що стимулюють виділення NO, також сприяють синтезу простаглікліну — одного з кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти, який утворюється в ендотеліальних клітинах, медії, адвентиції судин. Він зумовлює збільшення вмісту циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що своєю чергою викликає релаксацію судин і перешкоджає агрегації тромбоцитів (Воробйова та співавт., 2010). Іншим ендотелій-залежним вазодилатором є брадикінін, який стимулює виділення NO і простаглікліну, впливає на продукцію тканинного активатора плазміногену, відіграє важливу роль у процесі фібринолізу (Воробйова та співавт., 2010). Зниження ефекту NO відбувається під дією N-монометил-L-аргініну — конкурентного інгібітора індукованої NO-синтетази, а також вільних радикалів (Полонецький, 2012).

## Етіологія та патогенез атеросклерозу

Ендотеліальну дисфункцію, тобто дисбаланс між факторами, що забезпечують місцеві процеси гемостазу, судинний тонус тощо, сьогодні розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу. Погіршення ендотелій-залежної реакції переважно тісно пов'язане із раннім атеросклерозом і чинниками ризику: дисліпідемією, ЦД, курінням, віком, гіпергомоцистемією.

Субклінічна стадія атеросклерозу завжди супроводжується дисфункцією ендотелію та часто — оксидативним стресом (Jousilahti, 1999). Патогенетичні механізми формування субклінічного атеросклерозу припускають наявність дисліпідемії,

інсулінорезистентності та запалення, маркерами яких можуть бути:

- низький рівень ліпопротеїнів високої щільності;
- збільшення вмісту тригліцеридів і ЛПНЩ;
- високий рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка.

За наявності ЦД ризик смерті від ССЗ у 3-4 рази вищий, ніж за його відсутності (Stamler et al., 2012). При цьому в 60% випадків причиною летальних наслідків є кардіоваскулярна, а у 10% — цереброваскулярна патологія (Братусь та співавт., 2004).

Гіперглікемія спричиняє активацію вільнорадикальних процесів у ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, нейронах, макрофагах та інших клітинах, що є одним із тригерних факторів, які ведуть до розвитку та прогресування атеросклерозу. Крім того, гіперглікемія призводить до дефіциту NO та активації продукції ET-1 (Братусь, Талаєва, Шумаков, 2009). Разом ці процеси спричиняють потужну атерогенну дію, стимулюючи вазоконстрикцію та проліферацію клітин гладких м'язів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) також змінює ендотеліальну структуру і функції, порушує регуляцію судинного тонусу через пригнічення синтезу дилатувальних субстанцій та патологічну активацію ренін-ангіотензинової системи. Наявність ендотеліальної дисфункції при АГ зумовлена порушенням синтезу й вивільнення NO та продукцією констрикторних простагландинів під дією вільних радикалів кисню (Perticone, 2001). При цьому дисфункція ендотелію з дефіцитом NO, підвищенням експресії факторів росту, локальних вазоактивних речовин, протеїнів і протеїназ матриксу призводить до судинного ремоделювання, пошкодження структури судини, адгезії моноцитів, що й викликає розвиток і прогресування атеросклерозу.

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, що пов'язано з асоціацією факторів ризику — дисліпідемії, АГ, ЦД 2-го типу. Ожиріння часто супроводжується інсулінорезистентністю, яка прискорює атерогенез (Fornoni, Raji, 2005). Крім того, воно супроводжується підвищенням рівня прозапальних факторів, таких як С-реактивний білок, цитокіни, фібриноген, реніну в сироватці й активацією ренін-ангіотензинової системи, що спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, появу та прогресування атеросклерозу.

Загальний механізм дії всіх несприятливих чинників — підвищення адгезивності ендотелію відносно тромбоцитів і лейкоцитів, виділення факторів їхньої активації. Також посилюється прокоагулянтні властивості ендотеліальних клітин, формуються вазоактивні молекули, цитокіни й фактори росту. Якщо подібну запальну відповідь не вдасться нейтралізувати, або ж не буде припинено вплив шкідливого чинника, то міграція та проліферація гладком'язових клітин судинної стінки призведуть до формування початкової стадії атеросклеротичного ураження.

У численних дослідженнях, присвячених виявленню ранніх стадій коронарного атеросклерозу, переважає позиція, відповідно до якої наявність дисфункції ендотелію розглядається як маркер початкового доклінічного коронарного атеросклерозу (Полонецький, 2012). Загалом продемонстровано пряму залежність стадій коронарного атеросклерозу і ступеня виразності ендотеліальної дисфункції: від незначного зниження секреції NO і вазодилатації на доклінічних стадіях атеросклерозу, до повної втрати вазодилатувальної функції на тлі стенозуючого ураження коронарних артерій (Zeiber et al., 1993). Таким чином, ключовою ланкою у патогенезі атеросклерозу є дисфункція ендотелію, тоді як атеросклероз — клінічним проявом ендотеліальної дисфункції (Gibbons, 1994, Воробйова та співавт., 2010).

## Корекція ендотеліальної дисфункції

Останніми роками вважається, що лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження ризику ускладнень при ССЗ, можуть бути ефективними щодо зменшення виразності ендотеліальної дисфункції. З поліпшенням функціонального стану ендотелію пов'язують клінічні ефекти багатьох класів лікарських засобів, а також корекції факторів ризику ССЗ та оптимізацію способу життя (гіпохолестеринова дієта, фізична активність, нормалізація ваги, відмова від куріння тощо). Зокрема, сприятливий ефект на функцію судинного ендотелію чинять поліненасичені жирні кислоти, фолієва кислота, L-аргінін. Вони покращують ендотелій-залежну вазодилатацію як у пацієнтів із високою імовірністю розвитку ССЗ, так і у здорових осіб без факторів ризику (Воробйова та співавт., 2010).

Аргінін (α-аміно-δ-гуанідиновалеріанова кислота) — амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних та є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні ефекти. Аргінін, зокрема його оптично активний ізомер L-аргінін, чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу,



В.О. Шумаков

цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Він збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібриногенолізу, сперматогенезу (Журбіна та співавт., 2004).

Аргінін — джерело синтезу таких біологічно значущих речовин, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин, агметін і низка інших.

Головна роль аргініну — бути незамінним субстратом для NO-синтази, яка каталізує синтез NO в ендотеліоцитах (Якушев та співавт., 2015; Bath et al., 2017). Він протидіє тромбоутворенню, знижує рівень холестерину в крові, запобігає розвитку атеросклерозу й істотно покращує функцію ендотелію. Через процес регулювання тонусу гладкої мускулатури, проникність та мікроциркуляцію судин аргінін знижує артеріальний тиск і прискорює кровоток, що полегшує доставку кисню до міокарда, головного мозку, кінцівок та інших органів.

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених впливу L-аргініну на ліпідний профіль і маркери запалення, переконливо продемонстрував здатність даної молекули значно знижувати рівень тригліцеридів та артеріальний тиск (Sepandi et al., 2019; Rajapakse et al., 2019).

## Тівортин® та Тівортин® аспартам у комплексній терапії атеросклерозу

Корпорація «Юрія-Фарм» пропонує широку лінійку дозувань і форм випуску для індивідуального підходу до кожного пацієнта: Тівортин 4,2, Тівортин 8,4 (для пацієнтів високого серцево-судинного ризику), Тівортин аспартам у сиропі.

Відтак, препарат Тівортин® у формі розчину для інфузій (1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду) є субстратом для NO-синтази та активує гуанілатциклазу, підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1. Таким чином, він запобігає утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок і пригнічує синтез ET-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Також Тівортин® пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження, чинить кислотоутворювальну дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Своєю чергою Тівортин® аспартам у формі орального розчину (1 мл містить L-аргініну аспартату 200 мг) володіє антигіпоксичною, цитопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуювальною дією. Препарат відіграє важливу роль у процесах нейтралізації аміаку та стимуляції виведення його з організму, посилює дезінтоксикаційну функцію печінки. Він чинить гепатопротекторний ефект, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Як донатор NO Тівортин® аспартам бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин та у такий спосіб запобігає утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок.

Таким чином, застосування препаратів Тівортин® та Тівортин® аспартам є патогенетично обгрунтованою терапією при атеросклерозі судин серця, головного мозку, периферичних судин, зокрема із проявами переміжної кульгавості.

На додачу, встановлено, що внутрішньовенне застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в поєднанні з пероральним прийманням L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок ІІБ ступеня на тлі атеросклерозу судин чинить помітний позитивний клінічний ефект (Кутювий та співавт., 2014).

Повний курс Тівортину® повинен тривати близько місяця (Тівортин® в/в 10 днів із переходом на Тівортин® аспартам 2-3 тижні). Такий курс зумовлений даними експериментальних досліджень, в яких продемонстровано, що повна регенерація пошкодженого ендотелію відбувається в середньому на 29-й день.

На сьогодні переконливо показана лікувальна ефективність L-аргініну при захворюваннях, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, як-то атеросклероз, хронічні обструктивні захворювання легень, гепатити, прееклампсія, гіпоксичні стани. До того ж різнобічна спрямованість дії зумовлює можливість його використання при низці інших патологічних станів.



# Новітні підходи в лікуванні остеоартриту: сучасний стан проблеми

Наприкінці 2019 р. у Києві відбулася масштабна подія у сфері ревматології – науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу». В межах заходу були розглянуті питання коморбідності у ревматології, методологічні аспекти встановлення діагнозу та формування прогнозу, концепції лікування запальних захворювань суглобів, біологічної та імунomodуючої терапії. Тему сучасного підходу в терапії остеоартриту (ОА) висвітлює завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

На початку лекції професор наголосив, що, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 50% усіх лікарських засобів призначають та відпускають неналежним чином. Зокрема, має місце надмірне використання ін'єкцій, коли більш доречно приймати ліки перорально. Це свідчить про те, що міф, ніби ін'єкційне введення ліків є дієвішим за таблетки, поширений не лише в Україні.

Внаслідок укорінення даної інформації у свідомості пацієнтів, останні змушені перебувати у стаціонарах лікарень тоді, коли цього можна уникнути. Своєю чергою це не лише створює певні економічні та соціальні незручності для хворого, але й суттєво збільшує фінансове навантаження на державу.

Яскравим прикладом недоцільного призначення ін'єкційних форм препаратів є використання внутрішньом'язового введення диклофенаку. Відомо, що диклофенак спричиняє пошкодження органів опосередковано за рахунок пригнічення циклооксигенази або активації метаболітів, що викликають клітинний стрес, специфічні імунні реакції та погіршують мітохондріальні функції. Це призводить до формування шлунково-кишкових ерозій та кровотеч, ураження ниркових каналців.

Однак безпосередня травматизація тканин після внутрішньом'язової ін'єкції диклофенаку зумовлена його прямою цитотоксичністю на м'язову тканину. Це пов'язано з активацією каспаз (ферментів, що розщеплюють білок при апоптозі, некрозі тощо), що призводить до руйнації ДНК та деградації клітин.

Локальна токсичність диклофенаку може бути опосередкована рН залежною розчинністю препарату. Частинки диклофенаку осідають у місці ін'єкції навіть після незначного зниження рН, викликаного місцевим ущільненням тканин, нерівновагою іонів або запальними змінами, що призводить до тривалішого впливу на уражену ділянку та подовження місцевої токсичності. Як було продемонстровано в нещодавньому опублікованому дослідженні, після внутрішньом'язового введення диклофенаку рівень креатинінази (маркер пошкодження м'язової тканини) у крові підвищувався у 8 разів вже через вісім годин після введення препарату та повернувся до норми лише через шість тижнів. Незважаючи на пошкодження тканин, підтверджене на магнітно-резонансній томографії, не було скарг на біль у місці ін'єкції, що пов'язано з місцевою анестезуючою дією диклофенаку (Probst et al., 2017).

Чи існує гідна за ефективністю та безпечніша альтернатива у сфері знеболення? Відповідно до даних кокранівського огляду, в якому було проаналізовано 350 досліджень за участю 45 тис. пацієнтів, 46 знеболювальних препаратів та їхніх комбінацій, за силою анальгетичної активності першу позицію посів еторикоксиб, що конкурував лише з наркотичними анальгетиками. Це зумовлено тим, що терапевтично значуща концентрація препарату в крові підвищується вже через 24 хвилини (встановлено для дози 120 мг) після приймання та досить швидко досягає пікових концентрацій як у тканинному екссудаті, так і в цереброспінальній рідині.

Згідно з результатами дослідження, у пацієнтів з ОА колінних суглобів еторикоксиб значно зменшував периферичну

та центральну сенситизацію, а також зводив до мінімуму ефект часової сумації болю. Застосування препарату супроводжувалося поліпшенням клінічних показників, причому виразніший позитивний вплив спостерігався у хворих із високими ознаками центральної сенситизації (Arendt-Nielsen et al., 2016).

Порівняно з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), еторикоксиб володіє найбільшим відсотком проходження через гематоенцефалічний бар'єр, адже має найменший коефіцієнт зв'язування з альбуміном (таблиця).

| Таблиця. Коефіцієнт зв'язування з альбуміном у різних НПЗП* |                            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Назва препарату                                             | % зв'язування з альбуміном |
| Диклофенак                                                  | 99,7                       |
| Кетопрофен                                                  | 99                         |
| Ацеклофенак                                                 | 99                         |
| Мелоксикам                                                  | 99                         |
| Кеторолак                                                   | 99                         |
| Напроксен                                                   | 99                         |
| Індометацин                                                 | 98                         |
| Целекоксиб                                                  | 96                         |
| Еторикоксиб (Аркосія)                                       | 92                         |

Примітка: \* Дані наведені згідно з інструкціями для медичного застосування зазначених препаратів.

Тому ще один механізм дії еторикоксибу полягає у його здатності селективно інгібувати експресію та накопичення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в іпсилатеральних нейронах спинного мозку. Це сприяє зменшенню запалення та пригніченню виразного больового синдрому, одним із компонентів якого є периферична сенситизація (Samad et al., 2001).

На українському фармацевтичному ринку молекула еторикоксибу представлена у вигляді препарату **Аркосія®**. Препарат є представником селективних інгібіторів ізоформ ЦОГ-2, яка утворюється виключно у вогнищі запалення. Аркосія® виявляє найбільшу селективність щодо ЦОГ-2 серед НПЗП, що зумовлює не лише виразну знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію, але й значно знижує ризик виникнення побічних ефектів із боку травної системи за рахунок відсутності інгібувального впливу на синтез захисних простагландинів шлунка.

## Висновки

- Актуальною на сьогодні проблемою є надмірне використання ін'єкцій, коли існує нагода приймати ліки перорально. Приклад нераціонального способу введення ліків – внутрішньом'язові ін'єкції диклофенаку.
- Існують дані, які свідчать про пряму цитотоксичну дію ін'єкцій диклофенаку на м'язові клітини, що може маскуватися його місцевою анестезуючою дією.
- Альтернативою ін'єкціям є НПЗП із виразною анальгетичною дією. Одним із таких кандидатів можна вважати еторикоксиб.
- До переваг еторикоксибу відносять:
  - швидкий початок дії (через 24 хв, для дози 120 мг);
  - тривалий ефект (24 години);
  - проникнення через гематоенцефалічний бар'єр за рахунок найменшого відсотка зв'язування з альбуміном;
  - доведений вплив на центральний та периферичний механізм суглобового болю;
  - високий профіль безпеки стосовно шлунково-кишкового тракту.
- Еторикоксиб доступний у зручних дозуваннях (60, 90 та 120 мг), що дає можливість підібрати дозу індивідуально для кожного пацієнта з огляду на інтенсивність больового синдрому та типу патології. Препарат застосовується один раз на добу й не потребує корекції дозування для літніх хворих та осіб зі ШКФ >30 мл/хв.

Підготувала Іванна Лемкалович



## Довідка «ЗУ»

Серед випробувань останнього часу із НПЗП цікавими є дані про можливості їхнього впливу на метаболізм хряща при ОА. Так, у дослідженні, проведеному Wen et al. та опублікованому в *Eur J Pain* (2020; 24: 209-222; <https://doi.org/10.1002/ejp.1478>), вивчали вплив еторикоксибу на розвиток ОА та супутні зміни в ноцицептивній поведінці (у лабораторних тварин). Для підтвердження даної інформації було проведено експеримент на щурах, в яких ОА моделювався шляхом резекції передньої хрестоподібної зв'язки (ACLT) правого колінного суглоба.

Тварин було випадковим чином розподілено на шість груп:

- 1-ша група: не піддавалися операції чи лікуванню;
- 2-га група: проведено артротомію без ACLT із застосуванням 0,1 мл фізіологічного розчину перорально;
- 3-тя група: виконано ACLT із використанням 0,1 мл фізіологічного розчину перорально;
- 4-та група: проведено ACLT, застосування 6,7 мг/кг еторикоксибу шляхом перорального прийому тричі на тиждень протягом 12 тижнів поспіль, починаючи з 8-го тижня після операції;
- 5-та група: терапія аналогічна 4-й групі за винятком того, що доза еторикоксибу становила 33,3 мг/кг;
- 6-та група: застосування еторикоксибу по 33,3 мг/кг для перевірки переносимості.

У процесі дослідження оцінювали якість больових поведінкових тестів до операції та через кожні три тижні до 21-го тижня після неї. Вимірювали вторинну механічну алодинію, рівень розподілу ваги між задніми лапами та зміну ширини колінного суглоба. Також був використаний імуногістохімічний аналіз з метою вивчення впливу еторикоксибу на експресію TGF- $\beta_1$  та фактор росту нейронів (NGF) у хондроцитах суглобового хряща. TGF- $\beta_1$  – трансформуючий фактор росту, що індукує вироблення тканинного інгібітора матричної металопротеїнази (MMPs). Він знижує експресію та секрецію колагеназ, які здатні руйнувати хрящову тканину.

NGF – це білок, який сприяє росту аксона, активації периферичних нейронів та пов'язаний із виникненням сенситизації. У пацієнтів із запальними або дегенеративними ревматичними захворюваннями, зокрема ОА, ревматоїдним артритом та спондилоартритом, у синовіальній рідині уражених суглобів виявляють підвищений рівень NGF. NGF надмірно виражений на остеохондральному стику в пацієнтів з ОА, що призводить до неорганізованої іннервації раніше аневрального хряща та периферичної сенситизації.

За результатами описаного вище дослідження було показано, що на тлі лікування еторикоксибом значно знижувався рівень NGF та підвищувався – TGF- $\beta_1$ -позитивних клітин у колінному хрящі в групах з експериментальним остеоартритом (ACLT). При оцінюванні вторинної механічної алодинії зусилля, необхідне для відсмикування задньої лапи у групі ACLT із застосуванням еторикоксибу, було значно вищим порівняно з групою ACLT без лікування через 12, 15, 18 та 21 тиждень після операції. Розподіл ваги опору правої лапи у всіх досліджуваних тварин протягом спостереження значно не відрізнявся, однак кращі результати спостерігались у групах, де використовували еторикоксиб.

При оцінці зміни ширини колінного суглоба у тварин зі змодельованим ОА було відмічено, що у групах із застосуванням еторикоксибу в дозах 6,7 та 33,3 мг/кг ширина суглоба була вдвічі меншою порівняно із групою ACLT без еторикоксибу, причому ця різниця збільшувалася з часом (від 12-го до 21-го тижнів). Відповідно до гістопатологічного аналізу хряща колінного суглоба щурів, зразки груп із використанням еторикоксибу по 6,7 мг/кг показали легкі нерівності поверхневого шару, фібриляцію, тріщини в поверхневому шарі хряща та незначну дифузну гіперклітинність у передній та радіальній зонах. Натомість, у тварин, яким не давали препарат (ACLT без еторикоксибу), виявляли значне пошкодження хрящової поверхні (зменшення товщини хряща, зникнення клітин поверхневого шару, тріщини, що поширюються на перехідну та променеву зони, і гіпоцелюлярність хондроцитів у перехідній та променевій зонах).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження було встановлено, що:

- у групах з експериментальним ОА, в яких застосовували еторикоксиб, спостерігався значно нижчий ступінь дегенерації хряща, ніж при отриманні плацебо;
  - дослідження ноцицептивної поведінки показало значне покращення у групах з ACLT + еторикоксиб порівняно з лише ACLT;
  - еторикоксиб послаблював експресію NGF та збільшував експресію TGF- $\beta_1$  у хрящі, ураженому ОА.
- Дослідники дійшли висновків, що пероральний прийом еторикоксибу на моделі ACLT:
- послаблював розвиток ОА;
  - знижував ноцицепцію;
  - модулював метаболізм хондроцитів, пригнічуючи експресію NGF та збільшуючи експресію TGF- $\beta_1$ .

З огляду на отримані дані можна говорити про новий механізм знеболювальної дії еторикоксибу та його хондропротекторні властивості.



# Настанови щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом та серцевою недостатністю

**Спільна робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) 2019 р. розробила оновлені настанови щодо лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД), предіабету й серцево-судинних захворювань (ССЗ). Представляємо до вашої уваги огляд рекомендацій стосовно лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів із ЦД, а також терапії ЦД із метою зниження ризику розвитку СН.**

Пацієнти із предіабетом та ЦД мають підвищений ризик розвитку СН, зокрема, зі зниженою або збереженою фракцією викиду (ФВ). І навпаки, в осіб із наявною СН вірогідність виникнення ЦД збільшується. Коморбідність ЦД та СН пов'язана з високим ризиком госпіталізації з приводу СН, смерті через ССЗ та від усіх причин. Медикаментозне лікування та терапія на основі імплантованих пристроїв однаково ефективні для пацієнтів з/без ЦД. Оскільки у хворих на ЦД частими є розвиток дисфункції нирок та гіперкаліємії, рекомендоване коригування доз деяких препаратів, наприклад блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

ЦД є важливим фактором ризику розвитку СН (Aronow et al., 1999; Gottdiener et al., 2000). У дослідженнях ефективності препаратів для зниження глюкози СН спостерігалася у 4-30% пацієнтів (White et al., 2013; Marso et al., 2016; Zinman et al., 2015; Castagno et al., 2011). Нерозпізнану СН також часто виявляють у 28% осіб із ЦД: 25% зі зниженою ФВ і 75% — збереженою (Nichols et al., 2001, 2004). На додачу, у хворих із рівнем  $HbA_{1c}$  у діапазоні  $\geq 5,5$ -6,4% (предіабет) ризик СН зростає на 20-40% (Matsushita et al., 2010). СН асоційована зі значною поширеністю ЦД та інших дисглікемічних станів і вважається фактором ризику розвитку ЦД, який, швидше за все, пов'язаний з інсулінорезистентністю (Amato et al., 1997). Наявні дані вказують на те, що ЦД зустрічається при СН незалежно від ФВ лівого шлуночка (ЛШ) (Chioncel et al., 2017; Digitalis Investigation Group, 1997).

Результати масштабного загальноєвропейського реєстру показали, що 36% амбулаторних хворих на хронічну СН мали ЦД, тоді як у пацієнтів, госпіталізованих із приводу гострої СН, ЦД був у <50% (Dauriz et al., 2017; Targher et al., 2017). Важливо, що в осіб із СН без ЦД спостерігається підвищений ризик ЦД, який зростає через тяжкість СН та застосування петльових діуретиків (Amato et al., 1997; Demant et al., 2014).

## Прогностичні наслідки ЦД при СН

ЦД суттєво корелює з несприятливими наслідками СН, при цьому найбільшу прогностичну цінність таких даних виявлено у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (Dauriz et al., 2017; Cavender et al., 2015; MacDonald et al., 2008). Серцево-судинна смерть, зокрема, пов'язана з погіршенням СН, а також на 50-90% вища у хворих на ЦД і СН незалежно від її фенотипу (McMurray et al., 2014; Johansson et al., 2016; Yusuf et al., 2003). У двох дослідженнях було показано, що предіабет та недіагностований ЦД в осіб із СН асоційовані з вищим ризиком несприятливих клінічних і летальних наслідків (McMurray et al., 2014; Kristensen et al., 2017; Triposkiadis et al., 2016). Окрім того, у пацієнтів із погіршенням СН зі зниженою ФВ шойно діагностований предіабет був незалежно пов'язаний із вищим довгостроковим ризиком смерті через ССЗ та усі причини, що свідчить про важливість скринінгу на попередній ЦД у цій популяції хворих (Pavlovic et al., 2019). У разі розвитку гострої СН ЦД збільшує вірогідність внутрішньолікарняної летальності, смерті впродовж року внаслідок усіх причин та повторної госпіталізації з приводу СН протягом року (Targher et al., 2017; Crespo-Leiro et al., 2016).

## Механізми дисфункції ЛШ при ЦД

Основними причинами розвитку СН у хворих на ЦД є ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна хвороба нирок (ХХН), артеріальна гіпертензія (АГ) та прямий вплив інсулінорезистентності/гіперглікемії на міокард (Seferovic, Paulus, 2015). ІХС часто асоційована з підвищенням ризику інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічної міокардіальної дисфункції. Контроль АГ пов'язаний із меншою

імовірністю появи СН. Відповідно до наявних даних досліджень, атеросклероз артерій нижніх кінцівок, більша тривалість ЦД, старіння, підвищення індексу маси тіла та ХХН є предикторами виникнення СН у пацієнтів із ЦД (Adler et al., 2000; Carr et al., 2005; Nichols et al., 2001). Складні патофізіологічні механізми можуть зумовити розвиток дисфункції міокарда, навіть за відсутності ІХС або АГ (Maack et al., 2018).

## Фенотипи дисфункції ЛШ при ЦД

Дисфункція ЛШ у пацієнтів із ЦД може проявлятися наявністю СН зі зниженою, проміжною чи збереженою ФВ (Boyer et al., 2004; Stahrenberg et al., 2010). Діастолічна дисфункція ЛШ часто зустрічається за наявності як предіабету, так і ЦД, і ступінь тяжкості корелює з резистентністю до інсуліну та рівнем порушення регуляції обміну глюкози (Aguilar et al., 2010).

## Терапія СН в осіб із ЦД

Лікування СН включає фармакологічні стратегії та терапію з імплантацією пристроїв, переваги котрих підтверджено в рандомізованих контрольованих дослідженнях серед хворих, 30-40% яких мали ЦД. Призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та  $\beta$ -блокаторів показано у симптоматичних пацієнтів із СН зі зниженою ФВ та ЦД із метою зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A) (Gustafsson et al., 1999; Moye et al., 1994; Bobbio et al., 2003; Domanski et al., 2003). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) доцільно застосовувати у хворих, які залишаються симптоматичними незважаючи на лікування іАПФ та  $\beta$ -блокаторами, щоб зменшити вірогідність госпіталізації та смерті (I, A) (Pitt et al., 1999; Zannad et al., 2011).

Особам із ЦД рекомендовані імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) або серцева ресинхронізувальна терапія з імплантованим дефібрилятором (I, A) (Bristow et al., 2004; Kober et al., 2016). У клінічному випробуванні з використанням аортокоронарного шунтування (АКШ) при СН зі зниженою ФВ та дво- або трисудинним ураженням коронарних артерій (КА) різниці в ефективності хірургічної реваскуляризації у пацієнтів з/без ЦД не виявлено (MacDonald et al., 2015). Можна розглянути трансплантацію серця у разі термінальної стадії СН. Проте у масштабному проспективному дослідженні за участю пацієнтів, яким виконували дане оперативне втручання, було показано знижену ймовірність 10-річної виживаності осіб із ЦД (Kilic et al., 2012). Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) показані симптоматичним хворим на СН зі зниженою ФВ та ЦД, в яких наявна непереносимість іАПФ, з метою зниження ризику госпіталізації та смерті внаслідок СН (I, B) (Granger et al., 2003; Konstam et al., 2009; Maggioni et al., 2002).

У пацієнтів із ЦД, СН зі зниженою ФВ, що лишаються симптоматичними незважаючи на лікування іАПФ,  $\beta$ -блокаторами та АМР, доцільно застосовувати сакубітріл/валсартан замість іАПФ (I, B) (Kristensen et al., 2016; McMurray et al., 2014). У хворих на СН зі збереженою, проміжною та зниженою ФВ й ознаками та/або симптомами скучення рідини для поліпшення симптомів рекомендоване призначення діуретиків (I, B) (Faris et al., 2012). Реваскуляризація серця за допомогою АКШ продемонструвала зіставні переваги щодо зменшення довгострокового ризику смерті у пацієнтів із СН та зниженою ФВ з/без ЦД та рекомендована за наявності дво- або трисудинного ураження КА, включно зі значним стенозом лівої передньої низхідної артерії (I, B) (MacDonald et al., 2015).

Використання івабрадину варто розглянути у пацієнтів із ЦД, СН, синусовим ритмом та частотою серцевих

скорочень у спокої  $>70$  уд./хв, якщо вони лишаються симптоматичними незважаючи на належне лікування  $\beta$ -блокаторами у максимально переносимій дозі, іАПФ/БРА та АМР (IIa, B) (Komajda et al., 2015). Прямий інгібітор реніну аліскірен хворим на ЦД та СН зі зниженою ФВ не рекомендований через підвищений ризик розвитку гіпотонії, погіршення функції нирок, гіперкаліємії та інсульту (III, B) (Gheorghiade et al., 2013).

## Терапія ЦД для зниження ризику СН

Інгібітори натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин слід призначати для зниження ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД (I, A) (Zinman et al., 2016; Wiviott et al., 2019; Mahaffey et al., 2018). Застосування метформіну необхідно розглянути для лікування ЦД у хворих на СН, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) є стабільною та складає  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (IIa, C). При використанні метформіну відзначено зниження ризику смерті та госпіталізації з приводу СН порівняно з інсуліном та сульфонілсечовиною (Eurich et al., 2005; Masoudi et al., 2005). Застереження щодо розвитку лактоацидозу не обґрунтовані (Eurich et al., 2013).

Дані стосовно впливу препаратів сульфонілсечовини на СН суперечливі. Показано вищий рівень летальності на 20-60% та більшу ймовірність виникнення СН на 20-30% порівняно з метформіном (Pantalone et al., 2009; Tzoulaki et al., 2009). Додавання сульфонілсечовини до метформіну було пов'язане зі зростанням ризику несприятливих подій та смерті при порівнянні з комбінацією метформіну та інгібітора дипептидилпептидази-4 (DPP4) (Eriksson et al., 2016). Однак у дослідженнях UKPDS, NAVIGATOR та ADOPT підвищеного ризику СН не виявлено (Viberti et al., 2002; Holman et al., 2010; UKPDS Group, 1998).

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP1-RA) ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, екзенатид та дулаглутид (IIb, A), а також інгібітори DPP4 ситагліптин та лінагліптин чинять нейтральний вплив щодо ризику госпіталізації внаслідок СН та можуть бути розглянуті при лікуванні ЦД (IIb, B) (Holman et al., 2017; Marso et al., 2016; Pfeffer et al., 2015; Rosenstock et al., 2016; Husain et al., 2019; Gerstein et al., 2019; Jorsal et al., 2017; Margulies et al., 2016; Green et al., 2015; Rosenstock et al., 2019).

В осіб із прогресувальною систолічною СН та зниженою ФВ можна розглянути використання інсуліну (IIb, C) (Smooke et al., 2005). Тіазолідиніони піоглітазон та розиглітазон не рекомендовані пацієнтам із ЦД та підвищеним ризиком розвитку СН (або попередньої СН) (III, A) (Dormandy et al., 2005; Gerstein et al., 2006; Home et al., 2009). Інгібітор DPP4 саксагліптин асоційований зі значною ймовірністю госпіталізації з приводу СН, тому його не слід застосовувати для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком розвитку СН (або попередньої СН) (III, B) (Scirica et al., 2013).

Таким чином, потрібні додаткові випробування для кращого розуміння двобічного зв'язку між ЦД та СН, включно з патофізіологією діабетичної кардіоміопатії. Крім того, необхідне подальше проведення досліджень з огляду на розбіжність доказів щодо кореляції між інгібіторами DPP4 та ризиком СН, а також із метою встановлення, як інгібітори SGLT2 поліпшують наслідки СН за відсутності ЦД (наявності предіабету). На додачу, варто визначити, чи призводить поєднання інгібітора SGLT2 та сакубітрілу/валсартану до розвитку надмірного діурезу/гіпотензії. При вивченні цих важливих питань слід враховувати ризик поліпрагмазії з точки зору прихильності до терапії, побічних реакцій та взаємодій ліків, особливо серед хворих на СН та ЦД із груп ризику, як-то особи похилого віку та/або за наявності множинних супутніх захворювань.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)





## Оновлення в лікуванні серцевої недостатності

**Чинні настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування серцевої недостатності (СН) були опубліковані 2016 р., а перегляд планується не раніше 2021 р. Зважаючи на значні обсяги нової інформації, що з'явилася за цей проміжок часу, торік Асоціація ESC із серцевої недостатності (HFA) визнала необхідність узагальнити її в консенсусному документі. Експерти оцінили поповнення доказової бази для різних засобів лікування СН, надали рекомендації та практичні коментарі щодо їхнього впровадження.**

### Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

#### Консенсусні рекомендації

Згідно з рекомендаціями ESC (2016), призначення емплагліфлозину слід розглядати в осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу для попередження чи відтермінування виникнення СН або подовження життя хворих. У 2019 р. експерти визнали, що призначення канагліфлозину та дапагліфлозину також є доцільним у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлене серцево-судинне захворювання (ССЗ) або високий СС-ризик, для профілактики або відстрочення розвитку СН та госпіталізації з приводу СН. На цьому етапі експерти не надали рекомендацій щодо використання інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) у хворих на діагностовану СН.

#### Доказова база

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин порівнювали із плацебо у хворих на ЦД 2-го типу та встановлене ССЗ. У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, спостерігалось зменшення загальної смертності на 30%, кількості летальних випадків через СС-події — на 38% та госпіталізацій з приводу СН — на 35%. Подібні результати щодо скорочення частки госпіталізацій, асоційованих із СН, були отримані для двох інших представників класу іНЗКТГ-2 — дапагліфлозину в дослідженні DECLARE-TIMI 58 та канагліфлозину в програмі CANVAS. За даними випробування DECLARE, терапія дапагліфлозином на 17% знижувала ризик первинної комбінованої кінцевої точки, яка включала СС-смерть або госпіталізації з приводу СН: 4,9 проти 5,8%; відносний ризик (ВР) 0,83. Здатність дапагліфлозину зменшувати вірогідність госпіталізацій через СН (на 27%; ВР 0,73; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,61–0,88) було продемонстровано в широкій популяції пацієнтів із ЦД 2-го типу — як при первинній профілактиці за наявності множинних факторів ризику, так і серед хворих, які вже мали підтверджені атеросклеротичні ССЗ. Експерти дійшли висновку, що попередження госпіталізацій, пов'язаних із СН, в осіб із ЦД 2-го типу можливе завдяки клас-специфічній дії іНЗКТГ-2.

Згодом були опубліковані результати субаналізу дослідження DECLARE-TIMI 58, які уточнили ефекти дапагліфлозину в підгрупах пацієнтів із ЦД 2-го типу та діагнозом СН залежно від величини фракції викиду (ФВ). Терапія дапагліфлозином знижувала ризик СС-смерті та госпіталізацій через СН більшою мірою серед осіб зі зниженою ФВ (СНзНФВ), аніж зі збереженою ФВ. Серед хворих на СНзНФВ достовірно зменшувалася смертність від усіх причин.

Нещодавно у випробуванні CREDENCE, до якого були залучені пацієнти з високим СС-ризиком та хронічною хворобою нирок (ХНН) на стадії від легкої до помірної, канагліфлозин знижував ризик госпіталізацій із приводу СН на 39% ( $p < 0,001$ ) та СС-смертності — на 22% ( $p = 0,05$ ). Усі хворі у згаданих дослідженнях мали ЦД 2-го типу, але СН на момент початку спостереження мали менш ніж 15%. Критерії включення і кінцеві точки відрізнялися. Нефропротекторну дію іНЗКТГ-2 підтвердили дані випробувань EMPA-REG OUTCOME з емплагліфлозином, DECLARE-TIMI 58 з дапагліфлозином і CANVAS з канагліфлозином.

Тривають клінічні дослідження іНЗКТГ-2 у хворих на СН із/без ЦД 2-го типу, а також зі зниженою або збереженою ФВ ЛШ.

#### Практичні коментарі

Інгібітори НЗКТГ-2 вже використовують у лікуванні ЦД 2-го типу. Після початку терапії іНЗКТГ-2 розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у середньому погіршується на 3–5 мл/хв, але в довгостроковій перспективі темп її зниження уповільнюється. Необхідно підтвердити це спостереження на тлі СН.

Інгібітори НЗКТГ-2 можуть взаємодіяти з петльовими діуретиками. Тому іноді потрібна корекція дози діуретика та/або іНЗКТГ-2. У пацієнтів із гіповолемією або кетоацидозом ймовірно виникнення необхідності тимчасової відміни іНЗКТГ-2 та діуретика, а також введення рідин і натрію. Інфекції статевих органів на тлі лікування іНЗКТГ-2 можна попередити шляхом ретельнішої гігієни.

#### Сакубітрил/валсартан

##### Консенсусні рекомендації

Нещодавно у практику введений новий клас блокаторів ангіотензинових рецепторів та неприлізину (БАРН), що поки що представлений одним препаратом, як-то сакубітрил/валсартан. Із 2016 р. БАРН рекомендовані ESC як заміна інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторам рецепторів ангіотензину (БРА) для зниження ризику госпіталізації з приводу СН та смерті в амбулаторних пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ, у яких зберігаються симптоми попри оптимальну терапію іАПФ,  $\beta$ -блокаторами й антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Відтепер експерти рекомендують розглядати початок терапії сакубітрилом/валсартаном замість іАПФ у хворих, госпіталізованих із вперше виявленою СН або некомпенсованою хронічною СН, для зниження короткострокового ризику виникнення побічних ефектів. Також вони мають на меті спростити ведення пацієнта шляхом уникнення необхідності титрувати дозу іАПФ із наступним переведенням на сакубітрил/валсартан. Оскільки ці хворі вже мають значну вірогідність розвитку СС-подій, перед початком лікування сакубітрилом/валсартаном немає необхідності перевіряти концентрацію натрійуретичних пептидів у плазмі крові. Згідно з рекомендаціями ESC (2016), підвищена концентрація сироваткових натрійуретичних пептидів у амбулаторних пацієнтів із СНзНФВ свідчить про суттєвий ризик СС-подій та необхідність ефективнішої терапії.

#### Доказова база

При проведенні вторинного аналізу даних дослідження PARADIGM-HF було встановлено, що сакубітрил/валсартан поліпшує виживаність у широкого кола пацієнтів, зокрема після 75 років, а також із коморбідними захворюваннями, як-то ЦД 2-го типу. Порівняно з еналаприлом, використання сакубітрилу/валсартану знижує частоту ЦД, що потребує інсулінотерапії, та гіперкаліємії в осіб, які приймають АМР. Темпи зниження ШКФ також виявилися меншими при застосуванні сакубітрилу/валсартану. Артеріальні гіпотензії частіше виникає при лікуванні сакубітрилом/валсартаном, ніж еналаприлом. Проте пацієнти, у яких розвивається гіпотензія, все одно отримують користь від використання сакубітрилу/валсартану.

У дослідженні PIONEER-HF пацієнти, госпіталізовані з вперше виявленою СНзНФВ (близько третини хворих) або із погіршенням хронічної СН (орієнтовно дві третини хворих), були стабілізовані, а потім рандомізовані у групи сакубітрилу/валсартану чи еналаприлу. Зменшення концентрації у плазмі N-кінцевого фрагменту натрійуретичного пептиду мозкового типу (NT-proBNP) було виразнішим серед тих, хто отримував сакубітрил/валсартан на 4-му та 8-му тижнях. Частота погіршення функції нирок, гіперкаліємії, симптомної гіпотензії та ангіоневротичного набряку виявилася зіставною в обох групах, але у пацієнтів, які приймали сакубітрил/валсартан, спостерігалось менше побічних ефектів, пов'язаних із СН.

У відкритому дослідженні TRANSITION понад 1 тис. пацієнтів із СНзНФВ, госпіталізованих із приводу погіршення СН, були випадковим чином розподілені на дві групи: хворі однієї почали отримувати сакубітрил/валсартан ще в лікарні (через  $\geq 24$  год після стабілізації гемодинаміки), а іншої — протягом 14 діб після виписки з лікарні. Результати щодо міжгрупової безпеки були

подібними, що свідчить про відсутність переваг раннього старту терапії та, відповідно, може полегшити процес лікування як для лікаря, так і для пацієнта. Суттєва частка пацієнтів — 53% у дослідженні PIONEER-HF і 24% в TRANSITION — не отримували іАПФ/БРА до початку приймання сакубітрилу/валсартану, що може вказувати на порівнянню ефективність і безпеку лікарського засобу серед цих хворих.

#### Практичні коментарі

Терапія сакубітрилом/валсартаном безпечна та ефективна у широкого кола пацієнтів із СНзНФВ. Вона так само безпечна для осіб, які не отримували іАПФ/БРА, а отже, може бути ініційована у даній когорті хворих. У дослідженні PIONEER-HF частота розвитку гіперкаліємії ( $\geq 5,5$  ммоль/л) була подібною у тих, хто отримував еналаприл (9,3%) або сакубітрил/валсартан (11,6%). З-поміж пацієнтів, які застосовували АМР у випробуванні PARADIGM-HF, сакубітрил/валсартан ефективніше знижував ризик тяжкої гіперкаліємії ( $> 6,0$  ммоль/л) порівняно з еналаприлом (3,1 проти 2,2 на 100 пацієнтороків; ВР 1,37;  $p = 0,02$ ). Сакубітрил/валсартан може уповільнювати темп погіршення функції нирок та поліпшувати контроль глікемії в осіб із ЦД 2-го типу.

У дослідженні PIONEER-HF залучали пацієнтів із рівнем NT-proBNP  $> 1600$  пг/мл (BNP  $> 400$  пг/мл). Проте, якщо діагноз СН не викликає сумніву, та у хворого спостерігається достатньо тяжка декомпенсація, що потребує госпіталізації, концентрація натрійуретичних пептидів у плазмі крові зазвичай зростає, тому її визначення не є необхідним. Ця ситуація дуже відрізняється від такої для амбулаторних хворих на СН, які мають легкі симптоми. У них користь від призначення сакубітрилу/валсартану сумнівна, якщо вміст натрійуретичних пептидів у плазмі крові не підвищений.

#### Калій-бінгери

##### Консенсусні рекомендації

Застосування патиromeра і ZS-9 доцільно розглядати у пацієнтів із СН, які мають або не мають ХХН, для контролю гіперкаліємії. За рахунок зв'язування надлишку калію ці препарати роблять можливим використання АМР та інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у ширшого кола хворих та у вищих дозах, хоча поки що невідомо, чи покращить це результати лікування. Патиromeр і ZS-9 є варіантами вибору в окремих пацієнтів із СН, які мають або не мають ХХН, для забезпечення можливості збільшення дози АМР, уникаючи гіперкаліємії.

#### Доказова база

Гіперкаліємія — важлива причина обмеженого використання терапії інгібіторами РААС при СН. Найчастіше вона має місце у пацієнтів на пізніх стадіях ХХН і ЦД 2-го типу. Окрім результатів випробування PEARL-HF, опублікованих 2011 р., з'явилися нові дані досліджень осіб із ХХН та артеріальною гіпертензією, серед яких були підгрупи хворих на СН. У випробуванні AMETHYST-DN оцінювали 105 пацієнтів із СН, що отримували інгібітори РААС. Дозу інгібітора РААС не можна було знижувати, але патиromeра — дозволялося підвищувати згідно із протоколом дозування. Патиromeр виявився ефективним у підтриманні нормокаліємії та добре переносився протягом 52 тижнів лікування.

Подібна картина спостерігалася з-поміж пацієнтів зі слабкою ( $K = 5,0$ – $5,5$  ммоль/л; крім інгібітора РААС, всі отримували  $< 50$  мг спіронолактону) та помірною ( $K = 5,5$ – $6,0$  ммоль/л) гіперкаліємією на початку випробування. Здатність патиromeра уможлилювати початок терапії та підвищення дози спіронолактону вивчали у відкритому дослідженні в 63 осіб із СН, ХХН та нормокаліємією ( $K = 4,3$ – $5,1$  ммоль/л). Пацієнтам збільшували дозу спіронолактону до 50 мг/добу, а дозу патиromeру корегували для забезпечення концентрації калію в межах 3,5– $5,5$  ммоль/л, чого на восьмому тижні вдалося досягти у 90% випадків. В обох дослідженнях регулярно контролювали рівень натрію та функцію нирок. За отриманими результатами, було показано сприятливий профіль безпеки патиromeра. Нових даних щодо застосування ZS-9 при СН не з'явилося.



**Практичні коментарі**

Патиромер і ZS-9 схвалені для клінічного використання у деяких країнах Європи і США, але ще не доступні в багатьох інших частинах світу.

**Бета-блокатори при СН із проміжною фракцією викиду Консенсусні рекомендації**

Призначення β-блокаторів можна розглядати для амбулаторних хворих на симптомну СН із проміжною ФВ та синусовим ритмом для зниження ризику СС-смерті та через будь-які інші причини.

**Доказова база**

Рекомендації сформовано за даними метааналізу персональних даних пацієнтів з 11 масштабних клінічних досліджень використання β-блокаторів при СН. Серед 575 учасників із ФВ ЛШ 40-49% при синусовому ритмі (ішемічна етіологія СН — у 91%, клас III-IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA] — 24%, ІАПФ/БРА отримували 91%, АМР — 6%, діуретики — 65%) β-блокатори знижували ризик летальних наслідків через будь-які причини та СС-смерті. Абсолютне зменшення СС-смертності у цій підгрупі становило 4,7%. Було підраховано, що необхідно пролікувати 21 пацієнта для попередження одного летального випадку при медіані періоду спостереження 1,3 року. Бета-блокатори не змінюють ризику ані першої госпіталізації з приводу ССЗ, ані комбінації СС-смерті та госпіталізації через ССЗ (час до першої події) у хворих на СН із проміжною ФВ ЛШ при синусовому ритмі. Препарати не впливають на первинні чи вторинні клінічні результати в осіб із коморбідною фібриляцією передсердь (ФП).

**Ривароксабан****Консенсусні рекомендації**

Для амбулаторних пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ХСН класу I-II за NYHA із ФВ ЛШ >30% додавання ривароксабану по 2,5 мг двічі на день до фонові терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) може бути розглянуте з метою зниження ризику інсульту та СС-смерті. Особам із хронічною СН з нещодавною госпіталізацією з приводу СН або стабільно тяжкою СН класу III-IV за NYHA ініціація терапії ривароксабаном не рекомендована через відсутність очевидної користі.

**Доказова база**

У дослідження COMPASS були залучені 27 395 пацієнтів, з яких 5902 мали СН (переважно із ФВ ЛШ ≥40%; n=4250), що були рандомізовані на три групи:

- для застосування лише АСК 100 мг/добу;
- для використання комбінації ривароксабану по 2,5 мг двічі на день + АСК у дозі 100 мг/добу;
- для приймання лише ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на день.

Середній період спостереження склав 23 місяці. Загалом, порівняно із використанням лише АСК, комбінація знижувала ризик інсультів з 1,6 до 0,9% (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,76) та загальну смертність із 4,1 до 3,4% (ВР 0,82; 95% ДІ 0,71-0,96), але не впливала на вірогідність розвитку інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу СН. Ризик великих кровотеч був вищим у тих, хто отримував комбінацію (1,9% проти 3,1%; ВР 1,70; 95% ДІ 1,40-2,05), хоча вони рідше були фатальними (10 vs 15 подій). Ривароксабан не перевершував АСК та не поступався комбінації. Остання чинила подібний вплив на пацієнтів із/без СН, але абсолютний ефект був більшим в осіб із СН. Серед хворих на СН сумісне застосування препаратів зменшувало загальну смертність із 6,5 до 4,4% (ВР 0,66; 95% ДІ 0,50-0,86). Користь була найбільшою з-поміж пацієнтів із СН зі збереженою або проміжною ФВ, хоча статистичні тести не змогли підтвердити гетерогенності даних щодо фенотипу ЛШ. Вплив ривароксабану в дозі 5 мг двічі на день порівняно з АСК по 100 мг/добу на загальну летальність був статистично значущим (ВР 0,80; 95% ДІ 0,61-1,03).

**Практичні коментарі**

Значна частка пацієнтів із СН на пізніх стадіях має неклапанну ФП. У рекомендаціях ESC (2016) зазначено, що такі хворі повинні отримувати прямі пероральні антикоагулянти. Доза ривароксабану 2,5 мг двічі на день не розглядається як ефективна для попередження тромбоемболічних подій в осіб із ФП. Загалом виявляється, що для пацієнтів з ІХС ривароксабан по 2,5 мг два рази на день як доповнення до АСК знижує ризик судинних подій без СН та зі слабо вираженою СН. Однак у хворих на тяжчу форму СН клінічний

результат більшою мірою визначають дисфункція міокарда та застійні явища, аніж судинні події.

**Абляція при фібриляції передсердь Консенсусні рекомендації**

Згідно з чинними рекомендаціями ESC, виконання абляції легеневих вен у пацієнтів із СН та симптомною пароксизмальною ФП можна розглядати, якщо пароксизми спричиняють тяжкі симптоми попри фармакологічне лікування та апаратну терапію. Абляція атріовентрикулярного вузла, зазвичай із бівентрикулярною стимуляцією, є вірогідним варіантом вибору, якщо пароксизми викликають розвиток тяжких симптомів, а абляція легеневих вен не дала результату або неможлива.

Абляція легеневих вен при ФП, що персистує, доцільно розглядати у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ, що мають імплантований пристрій (для попередження брадикардії; імплантований кардіовертер-дефібрилятор, апарат серцевої ресинхронізаційної терапії [СРТ] або перманентний електрокардіостимулятор). Також це можливо, коли досягнення та підтримка синусового ритму вважаються доступними, особливо якщо маніфестація ФП була пов'язана з погіршенням симптомів СН, або ж пацієнт є кандидатом на проведення СРТ. Абляція легеневих вен із меншою ймовірністю буде успішною в осіб із тривалою ФП і тяжкою дилатацією правого та/або лівого передсердя.

Абляція атріовентрикулярного вузла не рекомендована хворим, які отримують СРТ та мають ФП із контрольованою частотою серцевих скорочень (ЧСС), через недостатність доказів переваги абляції порівняно з фармакологічним контролем ЧСС.

**Доказова база**

Тривають дискусії стосовно того, яка стратегія — контроль ЧСС чи ритму — є найліпшою для пацієнтів із ФП, що ускладнює СН. Застосування антикоагулянтів слід продовжувати навіть при відновленні синусового ритму, адже ризик рецидиву ФП є високим. Оптимальна стратегія контролю передбачає уникання надмірного зниження ЧСС, а також застосування токсичних антиаритмічних засобів. Бета-блокатори у низьких дозах можуть бути найбезпечнішим варіантом для контролю ЧСС в осіб із ФП, навіть коли препарати не сприяють поліпшенню клінічних результатів при титруванні до традиційних цільових доз. Стратегія контролю ЧСС при персистувальній ФП полягає у виключенні процедур, потенційно токсичних препаратів та проблем, які можуть спричинити рецидив ФП.

Варто зауважити, що масштабні дослідження абляції легеневих вен або АВ-вузла при пароксизмальній ФП у пацієнтів із СН відсутні. Проте у тих випадках, коли є чіткий зв'язок між пароксизмальною ФП та значним погіршенням симптомів, які зберігаються незважаючи на рекомендовану настановами терапію, повинна бути розглянута абляція легеневих вен або АВ-вузла у разі неефективності.

Серед 3013 хворих на СН та персистувальну ФП відбирали учасників для випробування CASTLE-AF, в якому порівнювали фармакологічний контроль ЧСС та ритму з абляцією легеневих вен у пацієнтів із СН і зниженою ФВ (ФВ ЛШ <35%) й імплантованим кардіовертером-дефібрилятором або пристроєм СРТ (для попередження постабляційної брадикардії). Як наслідок, серед рандомізованих 363 учасників терапію отримали 317 осіб. Абляція легеневих вен часто була незадовільною, приблизно у 25% збереглася ФП. Ані хворі, ані дослідники не були засліплені щодо призначеної стратегії лікування, і 33 пацієнти не брали участі у наступному спостереженні. Ризик смерті через будь-які причини або госпіталізації з приводу погіршення стану при СН (комбінована первинна кінцева точка) був нижчим у суб'єктів після абляції, ніж у тих, хто застосовував фармакотерапію (28 vs 45%; ВР 0,62; 95% ДІ 0,43-0,87). Після трьох років спостереження, коли у кожній групі лишилося менш ніж 100 осіб, були відзначені різні показники смертності (24 vs 46 випадків у групах абляції та контролю). Пацієнти з менш тяжкою СН (ФВ ЛШ >25%, клас II за NYHA, вік <65 років) потенційно отримали більшу користь від лікування.

У дослідженні CAVANA також порівнювали абляцію легеневих вен із фармакотерапією. Лише 337 пацієнтів із 2204 рандомізованих мали СН на початку періоду спостереження. Загалом результати були нейтральними щодо комбінованої первинної точки (ВР 0,86; 95% ДІ 0,65-1,15). Точкова оцінка виявилася дещо кращою для пацієнтів із СН (ВР 0,61; 95% ДІ 0,35-1,08) і була пов'язана з поліпшенням якості життя протягом 12 місяців.

Метааналіз раніше проведених випробувань зафіксував 18 летальних наслідків серед пацієнтів у контрольній групі (фармакотерапія) порівняно з дев'ятьма після абляції. Дані, які припускають, що стратегія контролю ритму краща за такий ЧСС, є непереконаливими для пацієнтів із персистувальною ФП. Також дослідження не були засліпленими. Таким чином, потрібні подальші випробування для отримання достовірніших доказів.

Результати декількох досліджень показали, що бівентрикулярна стимуляція має переваги перед стимуляцією правого шлуночка після АВ-абляції. Отримані дані, скоріше, можуть віддзеркалювати руйнівні ефекти стимуляції правого шлуночка, ніж користь бівентрикулярної стимуляції. Всі ключові дослідження включали пацієнтів із синусовим ритмом. Для ефективності СРТ може потребувати як атріовентрикулярної, так і бівентрикулярної ресинхронізації. Докази після проведення невеликого відкритого дослідження (n=102), в якому порівнювали АВ-абляцію з фармакологічним лікуванням, дозволяють припустити користь абляційної стратегії, але кількість подій надто мала, щоб бути переконливою. Відповідно, було погоджено позицію уникати застосування цієї стратегії, поки не з'явиться більше даних щодо її ефективності.

Хоча АВ-абляція підвищує бівентрикулярне захоплення, відсутні дані адекватно спланованих рандомізованих контрольованих досліджень стосовно поліпшення стану пацієнта та клінічних наслідків.

**Практичні коментарі**

Важливо переконатися, що пацієнт отримує ефективну антикоагулянтну терапію. Оптимальний шлуночковий ритм у спокої для осіб із СН та ФП може бути 70-90 уд./хв. Антиаритмічних засобів загалом слід уникати, крім випадків, коли необхідний контроль симптоматичної пароксизмальної ФП; абляція легеневої вени може бути кращою стратегією, ніж аміодарон чи дронедазон (останній при СН протипоказаний). Абляція найліпше підходить особам із пароксизмальною ФП, епізоди якої спричиняють значне погіршення симптомів незважаючи на рекомендовану терапію в оптимальних дозах. Наявно мало доказів користі СРТ за відсутності синусового ритму або того, що АВ-абляція, підвищуючи бівентрикулярне захоплення, поліпшує клінічні результати. АВ-абляція має бути втручанням останнього резерву. Абляція легеневих вен для відновлення синусового ритму доцільна у хворих при СРТ. Ані безпека, ані ефективність абляції легеневих вен при персистувальній ФП та СН не були показані за відсутності кардіостимуляції у резервному режимі.

**Лікування центрального апное сну Консенсусні рекомендації**

Пацієнтам із СН та підозрою на апное сну, для яких розглядається лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах, рекомендовано пройти спеціалізоване дослідження сну з метою визначення, чи є апное сну здебільшого обструктивним або центральним (ЦАС) за походженням. Для осіб із переважно ЦАС та супутньою СНзФВ немає достатніх доказів, щоб радити терапію ЦАС для отримання можливого позитивного впливу на перебіг СН. Отже, необхідно переглянути та виключити лікування ЦАС, якщо особливі показання для цього відсутні. У цьому випадку терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах слід уникати, альтернативою ж може бути стимуляція діафрагмального нерва (СДН).

**Доказова база**

У дослідженні SERVE-HF серед пацієнтів із СНзФВ та ЦАС було виявлено підвищену смертність. Саме тому важливо дізнатися, чи мали такі хворі ЦАС до початку терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах.

В одному невеликому рандомізованому випробуванні було показано перспективність СДН для лікування тяжкого ЦАС. Однак у ньому взяла участь 151 особа (процедуру отримували 73), лише 96 з яких мали СН, а спостереження тривало шість місяців. СДН поліпшувала індекс апное/гіпопное та симптоми, хоча засліплення в дослідженні могло бути недосконалим; у кожній групі трапилося по дві смерті.

Коментуючи перспективи СДН, експерти зазначили, що необхідні нові дослідження впливу цієї процедури на захворюваність і смертність, щоб рекомендувати її ширше застосування пацієнтам із СН.

**Підготував Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)



# Рекомендації з лікування остеоартрозу: спільні положення та дискусійні питання

**У 2019 р. три авторитетні професійні організації – Європейське товариство з вивчення клінічних і економічних аспектів остеоартрозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO), Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (OARSI) та Американський коледж ревматології (ACR) – оновили рекомендації щодо ведення пацієнтів із остеоартрозом (OA). Що нового бачимо в цих настановах? Чи багато між ними розбіжностей? Які положення є дискусійними?**

OA – найпоширеніше захворювання суглобів, основна причина болю та одна із провідних причин інвалідності серед осіб похилого віку. Найчастіше OA вражає кульшовий (коксартроз) і колінний суглоби (гонартроз), суглоби кисті (міжфалангові, зап'ястно-п'ястний I пальця). Основними симптомами маніфестного OA є біль у суглобі, обмеженість рухів, ранкова скутість, крепітація в суглобах при рухах, болісність при пальпації, дефігурація та деформація, нестійкість/нестабільність, порушення функції суглоба.

Раніше OA розглядали як дегенеративне захворювання хряща, пов'язане переважно з віком, але на сьогодні визнано, що в патогенезі OA беруть участь багато причинних факторів, зокрема травма, запалення, метаболічні порушення, а до патологічного процесу залучена не лише хрящова тканина, але й суглобова капсула, синовіальна оболонка, субхондральна кістка, зв'язки та періартикулярні м'язи.

OA – патологія, що прогресує та потребує тривалої терапії з використанням різних методів. Лікування OA спрямоване як на зменшення болю та поліпшення функціонального стану суглобів, так і на обмеження прогресування захворювання. У 2019 р. були опубліковані оновлені рекомендації щодо ведення пацієнтів з OA колінного суглоба ESCEO, настанова з нехірургічного менеджменту осіб з OA колінного, кульшового суглобів та поліартриту OARSI, а також настанова з ведення хворих на OA кисті, кульшового та колінного суглобів ACR (Bruyère et al., 2019; Bannuru et al., 2019; Kolasinski et al., 2020). Ці документи містять багато спільного, але є і розбіжності у тактиці призначення тих чи інших препаратів. Звертає на себе увагу мала кількість сильних рекомендацій, тобто більшість запропонованих втручання мають суперечливу або недостатню доказову базу.

Загальні засади лікувальних підходів у значених документах лишаються без змін:

- немедикаментозне лікування;
- препарати для місцевого застосування;
- ліки системної дії;
- внутрішньосуглобове введення лікарських засобів;
- хірургічне втручання.

## Нефармакологічні підходи

Відповідно до оновлених настанов ESCEO, OARSI та ACR, категорію сильної рекомендації надано таким заходам, як доступ пацієнта до інформації (освіта) про захворювання, зміни способу життя, звичок, ходи тощо, зниження ваги за наявності надлишкової, щоденні фізичні вправи, зменшення механічного навантаження на суглоб. На додачу, таку категорію отримали психофізичні методи терапії, зокрема гімнастика тай чі, а OARSI та ACR при OA колінного або кульшового суглоба також рекомендують йогу. Ці заходи розглядаються як фонове лікування, можуть реалізовуватися самостійно або у комбінації з використанням медикаментів, а також бути додані до терапевтичної програми OA на будь-якому етапі. Переваги тих чи інших фізичних вправ та оптимальна інтенсивність не мають достатньої доказової бази, тому їхній вибір лишається за лікарем та ґрунтується на індивідуальній оцінці пацієнта з огляду на його потреби і вподобання.

## Лікарські засоби для місцевого застосування

Оновлені настанови ESCEO, OARSI та ACR одностайно надають категорію сильної рекомендації використанню топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (мазей, гелів) при OA колінного суглоба.

При даній локалізації OA також можна застосовувати капсаїцин (умовна рекомендація OARSI та ACR).

## Препарати системної дії

Загальною тенденцією настанов ESCEO, OARSI та ACR є відмова від парацетамолу (ацетамінофену) як препарату першої лінії при OA через низьку ефективність та високий ризик побічної дії. ESCEO надає категорію слабкої рекомендації використанню парацетамолу по  $\leq 3$  г/добу, лише для короточасного знеболення «за вимогою» на тлі постійного приймання симптоматичних засобів уповільненої дії (SYSADOA) на початковому етапі лікування OA колінного суглоба. ARC зазначає, що парацетамол можна розглядати для нетривалого та епізодичного використання у дозі до 3 г/добу в пацієнтів з OA, які мають непереносимість або протипоказання до НПЗП. OARSI не підтримує призначення парацетамолу при OA.

Робочі групи ESCEO та ACR надали категорію сильної рекомендації, а OARSI – умовної використанню пероральних НПЗП. При виборі та застосуванні цих ліків слід враховувати наявні у хворого фактори ризику. Відповідно до ESCEO та OARSI, пацієнтам без коморбідної патології шлунково-кишкового тракту варто призначати неселективні НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи (ППП) або селективні НПЗП. При підвищеному гастроінтестинальному ризику слід віддавати перевагу селективним інгібіторам ЦОГ-2 (целекоксибу) з ППП. При підвищеному серцево-судинному ризику необхідно обмежити застосування будь-яких НПЗП (ESCEO пропонує за потреби використовувати целекоксиб тривалістю  $< 30$  днів або неселективні НПЗП  $< 7$  днів). Уникати призначення НПЗП необхідно також при підвищеному нирковому ризику (ESCEO) та пацієнтам зі старечою дряхлістю (OARSI).

В осіб з OA колінного або кульшового суглоба за неефективності НПЗП або наявності протипоказань до них альтернативою може бути короточасне використання слабких опіоїдів (трамадолу): слабка рекомендація ESCEO, умовна – ARC, OARSI не рекомендує. Про таке ж обережне ставлення в настановах йдеться щодо призначення антидепресанту дулоксетину, який може бути ефективним при OA, особливо у пацієнтів зі стійким підвищенням чутливості ноцицептивних нейронів до больових і не больових стимулів, але характеризується високим ризиком побічних ефектів.

Дискусійними лишаються рекомендації щодо застосування симптоматичних засобів уповільненої дії з хондропротекторним ефектом (SYSADOA), зокрема глюкозаміну, хондроїтину сульфату, діасереїну, неомильних похідних сої та авокадо (ASU). Робоча група ESCEO надає категорію сильної рекомендації призначенню на початковому етапі лікування OA колінного суглоба фонові тривалої терапії рецептурним кристалічним глюкозаміну сульфатом (pKGC) або рецептурним хондроїтину сульфатом. У настановах зазначено, що pKGC та рецептурний хондроїтин сульфат чинять хворобомодифікуювальну та стабільну знеболювальну дію. Робоча група ESCEO надає категорію слабкої рекомендації використанню ASU та діасереїну. Відповідно до ARC, слід призначати хондроїтин сульфат при OA кисті (умовна рекомендація). OARSI серед усіх SYSADOA радить застосування лише ASU (умовна рекомендація).

## Внутрішньосуглобове введення препаратів

Згідно з ESCEO та OARSI, внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти або кортикостероїдів варто призначати хворим на OA колінного суглоба. Зазначено, що тривалість знеболювального ефекту

та довгострокова безпека ін'єкцій гіалуронової кислоти вищі, ніж кортикостероїдів. ESCEO рекомендує ці заходи пацієнтам із протипоказаннями до НПЗП або при збереженні симптомів на тлі приймання НПЗП. OARSI також вказує на можливість внутрішньосуглобового призначення кортикостероїдів при OA кульшового суглоба (слабка рекомендація). ARC свідчить про доцільність такого застосування кортикостероїдів при OA колінного та кульшового суглобів (сильна рекомендація), але не радить внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти.

\*\*\*

Терапія OA стала однією з центральних тем науково-практичної конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», що проходила торік у Києві.



Базовим положенням та суперечливим моментом нових рекомендацій із менеджменту осіб з OA приділив увагу під час виступу **завідувач відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов**. Лектор нагадав слухачам, що сьогодні лікування OA проводять покровоко (ESCEO, 2019, Bruyère et al., 2019). Першим етапом є базисна терапія, яка включає нефармакологічні та фармакологічні методи, як системні (глюкозамін та/або хондроїтин), так і топічні (НПЗП, капсаїцин). При стійкій симптоматиці варто перейти до другого кроку – вдосконаленого медикаментозного контролю, а саме застосування пероральних НПЗП, зокрема селективних інгібіторів ЦОГ-2, внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти або глюкокортикоїдів. Третій етап терапії OA передбачає призначення опіоїдів короткої дії та дулоксетину. На пізніх стадіях хвороби рекомендується тотальна заміна суглоба.

Професор Рекалов акцентував увагу на тому, що у разі призначення лікування пацієнтам з OA важливо враховувати коморбідні захворювання. Історично біль при OA вважали периферійним, пов'язаним з ураженням суглобів та запаленням. Але наразі є думка, що тяжкість OA може визначатися зниженням порогу больової чутливості або сенситизацією ЦНС (Lee et al., 2011). Також серед пацієнтів з OA значно вищою, ніж у популяції є захворюваність на метаболічний синдром, компоненти якого (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія) впливають на патофізіологію OA (Alberti et al., 2005). Наявність OA підвищує ризик розвитку серцево-судинних патологій та передчасної смерті (Rahman et al., 2013; Naaga et al., 2003). Також поширеним супутнім захворюванням при OA є НПЗП-індукована гастропатія, яка одночасно являє собою одне з найтяжчих ускладнень терапії OA (Wallace, 2012).

Доповідач звернув увагу слухачів на відмінності між оновленою 2019 р. настановою OARSI з нехірургічного менеджменту пацієнтів з OA колінного, кульшового суглобів і поліартриту та попередньою версією документа (Bannuru et al., 2019; McAlindon et al., 2014). Якщо раніше втручання визначалися як *appropriate* (прийнятні), *uncertain* (невизначені) або *inappropriate* (неприйнятні), то тепер їх розподілили на категорії *strong* (сильні) та *conditional* (умовні). Категорії *uncertain* і *conditional* не означають негативної оцінки

або обмеження у використанні того чи іншого виду лікування, імовірніше, вони наголошують на необхідності оцінки лікарем співвідношення користі/ризик у конкретного пацієнта. Професор відзначив, що важливим кроком у настанові OARSI була відмова від рекомендації парацетамолу для будь-якого фенотипу OA чи підгрупи коморбідності.

При аналізі оновлених рекомендацій ESCEO спікер приділив увагу застосуванню SYSADOA. Згідно з документом, слід використовувати лише фармацевтичні рецептурні препарати глюкозаміну (pKGC) та хондроїтину сульфату. При цьому призначення у вигляді комбінації не доцільне, оскільки хондроїтин знижує біодоступність глюкозаміну на 50-75%. Та чи є підстави для таких категоричних висновків?

Д.Г. Рекалов зауважив, що дослідження з фармакокінетики за участю декількох десятків осіб дійсно демонструє вплив хондроїтину сульфату на адсорбцію глюкозаміну (Jackson et al., 2009). Проте, якщо розглядати клінічну ефективність цих препаратів, варто звернутися до результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД). Так, у багатоцентровому подвійному засліпленому плацебо-контрольованому РКД GAIT за участю 1573 хворих вивчали ефективність/безпеку хондроїтину сульфату і глюкозаміну в монотерапії та у комбінації в лікуванні OA колінного суглоба та порівнювали з такими целококсибу. Через 24 тижні сумісне використання глюкозаміну (1500 мг/добу) й хондроїтину сульфату (1200 мг/добу) найефективніше зменшувало інтенсивність больового синдрому середньої та високої інтенсивності, тоді як ефект монопрепаратів глюкозаміну або хондроїтину в цій групі пацієнтів вірогідно не відрізнявся від такого плацебо (Clegg et al., 2006).

В іншому багатоцентровому подвійному засліпленому РКД MOVES із залученням 606 хворих на OA колінного суглоба та больовим синдромом середньої/високої інтенсивності протягом шести місяців порівнювали ефективність і безпеку комбінації глюкозаміну (500 мг тричі на добу) та хондроїтину сульфату (400 мг три рази на день) із целококсибом (200 мг/добу). Результати показали, що ефективність вказаної комбінації була подібна до такої целококсибу щодо зменшення болю, скутості, функціональних обмежень, припухлості за сприятливішого профілю безпеки (Hochberg et al., 2016).

Лектор також нагадав слухачам результати плацебо-контрольованого РКД M. Franssen et al. (2015) за участю 605 осіб, в якому вивчали вплив глюкозаміну (1500 мг/добу) та хондроїтину сульфату (800 мг/добу) у монотерапії та комбінації не лише на больовий синдром, але й структурні зміни при OA колінного суглоба. Через два роки лікування статистично значуще зменшення звуження суглобової щілини було відзначено лише при застосуванні комбінації глюкозаміну та хондроїтину сульфату.

Переваги різних лікувальних схем у пацієнтів з OA колінного суглоба розглядали в метааналізі C. Zeng et al. (2015), де були об'єднані дані 54 РКД за участю 16 427 пацієнтів. Було продемонстровано, що лише комбінація глюкозаміну та хондроїтину сульфату достовірно поліпшувала функціональний суглобовий статус.

Таким чином, застосування комбінації глюкозаміну та хондроїтину сульфату є значно ефективнішим щодо зменшення болю, поліпшення функціонального статусу та структурно-модифікуювальних змін у суглобі, ніж монотерапія цими препаратами.

Дослідження ефективності та безпеки застосування SYSADOA ведуться і в Україні. Варто відзначити клінічні випробування, які проходили під керівництвом професора В.В. Поворознюка. Зокрема, було виконане відкрите рандомізоване порівняльне дослідження ефективності, безпеки і тривалості післядії двох схем приймання препарату **Терафлекс**, що містить комбінацію глюкозаміну та хондроїтину сульфату, у осіб з OA колінного суглоба (n=100).



Також було проведено дослідження ефективності, переносимості та безпеки препарату **Терафлекс Адванс** у лікуванні пацієнтів з ОА колінного суглоба I-III ступеня за класифікацією Келгрена — Лоуренса з виразним іритативно-больовим синдромом.

Насамкінець професор Рекалов нагадав висловлювання всесвітньо відомого ревматолога J.-Y. Reginster: «...За наявності протиріч у терапевтичних рекомендаціях лікарів-практику варто застосовувати свій клінічний досвід для розробки плану лікування, узгодженого з пацієнтом...». Отже, при менеджменті осіб з ОА важливими є оцінка та інтерпретація коморбідного статусу хворого та наявних у нього факторів ризику, індивідуалізований підхід для розв'язання суперечливих питань у різних настановах, а також вдосконалення комунікації між лікарями різного фаху.



**Головний лікар медичного центру «Клініка сучасної ревматології», к. мед. н. Семен Христофорович Тер-Вартанян присвятив свою доповідь немедикаментозним методам у комплексному лікуванні ОА.** Спікер зазначив, що

в науковій літературі, присвяченій ОА, активно обговорюється роль запалення у дегенерації хряща, проте цілком ігноруються такі її причини, як гіпотрофія/атрофія та дисбаланс функціонування м'язів сегмента з формуванням нестабільності суглоба (Sofat et al., 2011). Залучення до патологічного процесу не лише внутрішньосуглобових та периартикулярних тканин, але й кістково-м'язового апарату всієї нижньої кінцівки зумовлює багатфакторність формування больового синдрому та необхідність комплексного підходу до реабілітації.

Включення у реабілітацію пацієнтів з ОА немедикаментозних підходів, таких як фізичне навантаження, фізична та мануальна терапія, масаж, ортопедична корекція, забезпечує не менш ніж 50% успіху артропластики, а при консервативному лікуванні — тривалу ремісію та уповільнення прогресування ОА (UK National Clinical Guideline Centre, 2014). Лікарські засоби варто додавати до терапевтичної програми ОА лише за недостатньої ефективності нефармакологічних методів. При цьому ізольоване застосування препаратів не забезпечує стійкого клінічного результату, оскільки не створює умов для полегшення функціонування суглоба.

Лектор зазначив, що розпочинати програму лікування ОА необхідно з освітніх заходів, а саме навчання пацієнта правильним звичкам повсякденних рухів, що знижують навантаження на суглоби, щоденній лікувальній гімнастиці, самомасажу, правилам застосування індивідуальних ортопедичних виробів (як-то устілки, ортези, шини, бандажі, ортопедичне взуття, тростина тощо), важливості зниження ваги, розумінню сутності ОА та обґрунтованості тривалої терапії хондропротекторами тощо.

До програми лікування ОА можуть бути включені:

1. Масаж, що дозволяє зняти рефлекторний м'язовий спазм, активізувати кровопостачання у тканинах суглобів, ліквідувати лімфовенозний стаз та нормалізувати внутрішньокістковий тиск. Під впливом масажних процедур підвищуються еластичність, тонус, скорочуваність м'язів, купірується м'язова атрофія.

2. Електроміостимуляція (ЕМС) — метод відновлення ушкодженого нервово-м'язового апарату. ЕМС забезпечує скорочення м'яза, посилення метаболічних процесів, підтримання функції м'яза та його живлення, поліпшення регуляції м'язових функцій на рівні кори головного мозку, прискорення регенерації ураженого нерва, покращання кровотоку та лімфоток у даному м'язі.

3. Кінезіотейпування — напрям відновлювальної медицини, який базується на застосуванні еластичних пластирів (тейпів). Він дозволяє підтримати, стабілізувати діяльність м'язів і суглобів без обмеження діапазону рухів, що прискорює відновлення та реабілітацію суглобів, м'язів, зв'язок.

4. Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (ЕУХТ) — це метод короточасного впливу акустичних імпульсів значної амплітуди низької частоти, що чинить позитивну дію на сполучну, кісткову, м'язову та хрящову тканини. Ефективність ЕУХТ щодо зменшення болю при ОА колінного суглоба доведено Z. Zhao et al. (2013) та J.H. Kim et al. (2015).

5. Лікувальна фізкультура (ЛФК) при ОА кульшових та колінних суглобів збільшує об'єм рухів у суглобі, знижує тонус м'язів та попереджає розвиток контрактур, поліпшує кровообіг і живлення хряща у хворому суглобі, зменшує біль, а також підвищує загальну рухливість людини.

Тож з якими лікарськими засобами комбінація ЛФК має найбільші переваги для хряща? Семен Христофорович навів дані дослідження S.G. Petersen et al. (2010), в якому порівнювали вплив ЛФК у комбінації з прийманням глюкозаміну, ібупрофену або плацебо на метаболізм хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба протягом

12 тижнів. Позитивний ефект на метаболізм хряща (зниження у плазмі рівня олігомерного матричного білка хряща) в умовах фізичних навантажень спостерігався лише у групі хворих, які отримували глюкозамін.

Лектор зазначив, що триває дискусія про доцільність використання при ОА комбінації глюкозаміну й хондроїтину сульфату, але, на його думку, важливим аргументом є результати аналізу даних масштабного дослідження Osteoarthritis Initiative. Автори спостерігали за більш ніж 1,5 тис. пацієнтів з ОА колінного суглоба протягом шести років і підтвердили, що тривале (≥2 років) застосування комбінації глюкозаміну та хондроїтину сульфату сприяє зниженню втрати об'єму хряща та має тривалу захисну структурно-модифікуювальну дію на суглоб (Raynauld et al., 2016).

На вітчизняному ринку комбінація хондроїтину сульфату та глюкозаміну представлена лікарськими засобами лінійки Терафлекс.

Комбінований хондропротектор **Терафлекс** містить 400 мг хондроїтину сульфату та 500 мг

D-глюкозаміну гідрохлориду в одній капсулі. **Терафлекс Адванс** — комбінований хондропротектор із посиленою знеболювальною дією, до складу якого входять 250 мг D-глюкозаміну сульфату, 200 мг хондроїтину сульфату та 100 мг ібупрофену. Останній підвищує анальгетичну активність лікарського засобу, зменшує ранкову скутість, сприяє збільшенню об'єму рухів у суглобах.

Препарат Терафлекс Адванс рекомендований як старт курсового лікування ОА: він зменшує біль із перших днів терапії. Лікарський засіб застосовують по дві капсули тричі на день до зникнення болю (курс не повинен перевищувати 20 діб). Для продовження курсу рекомендований Терафлекс: його призначають по одній капсулі три рази на добу. Рекомендований курс — шість місяців у комбінації з ЛФК. За потреби курс застосування Терафлексу повторюють з інтервалом три місяці.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



# ТЕРАФЛЕКС®

## ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ




**ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ\***



**2-й КРОК  
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ  
І ПРОФІЛАКТИКА  
ЗАГОСТРЕНЬ  
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі



**theraflex.com.ua**

\*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.  
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.  
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018, Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015, ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00  
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.



# Новини ревматології у 2019 році

Наприкінці минулого року в Києві відбулася науково-практична конференція, організована медичним центром «Клініка сучасної ревматології». Науковий захід був приурочений до відкриття ще двох відділень цього медзакладу (в Києві та Запоріжжі). Головною подією конференції стало обговорення національних рекомендацій 2019 р. щодо менеджменту пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ). Крім того, було проведено три майстер-класи для ревматологів, сімейних лікарів та спеціалістів суміжного фаху.

Із привітальним словом до учасників конференції звернувся керівник МЦ «Клініка сучасної ревматології» (м. Київ), к. мед. н. **Семен Христофорович Тер-Вартанян**. Спікер відмітив, що основним завданням їхньої клініки є збільшення доступності профільної допомоги населенню, що полягає у профілактиці й боротьбі з різними ревматологічними захворюваннями. Саме тому для нього та колег дуже важливим є постійне вдосконалення своїх знань та водночас обмін як теоретичним, так і практичним досвідом.

Свій майстер-клас д. мед. н., професор **Єлизавета Давидівна Єгудіна** (МЦ «Клініка сучасної ревматології», м. Київ) присвятила особливостям діагностики та менеджменту осіб із подагрою у практиці сімейного лікаря. Лекторка нагадала аудиторії, що подагра – це захворювання, зумовлене порушенням метаболізму сечової кислоти (СК). Як правило, подагра маніфестує у вигляді гострого або хронічного запалення суглобів та асоційована з метаболічними й кардіоваскулярними захворюваннями. Частіше на подагру страждають чоловіки, пік захворюваності в яких припадає на вік 40-50 років.

Безсимптомне підвищення рівня СК спостерігається в 5-18% випадків у загальній популяції, при цьому лише в 5-20% розвивається подагра, що зумовлено генетичними факторами. У жінок гіперурикемією вважається збільшення вмісту СК  $>360$  мкмоль/л, а в чоловіків – понад 420 мкмоль/л (Neogi et al., 2012). Основними причинами гіперурикемії є надмірна продукція СК та зниження її виведення з організму (Luk et al., 2005). Також зростання розповсюдженості гіперурикемії пов'язане зі зміною раціону харчування, надмірною масою тіла, вживанням алкоголю, збільшенням використання діуретиків тощо.

Існують класифікаційні критерії подагри Американського коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2015 р., згідно з якими діагноз можна встановити шляхом бальної оцінки. При цьому сума балів  $\geq 8$  свідчить про достовірність цього діагнозу.

Єлизавета Давидівна зауважила, що тактика лікування подагри передбачає купірування гострої подагричної атаки та лікування гіперурикемії (дієта, уратознижувальна терапія). Для зняття гострого приступу подагри препаратом вибору є колхіцин, який потрібно призначати перорально в початковій дозі 1 мг упродовж перших 24-36 годин після появи гострого больового синдрому. Також застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикостероїди (ГКС).

Слід зазначити, що основними показаннями до призначення уратознижувальної терапії є (EULAR, 2017):

1. Дебют подагри у віці менш ніж 40 років за наявності коморбідної патології.
2. Дуже високий рівень СК ( $>480$  мкмоль/л).
3. Наявність супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність) тощо. При цьому цільовий рівень СК становить  $<360$  мкмоль/л, а у хворих на тяжку тофусну подагру та коморбідну патологію – менш ніж 300 мкмоль/л. Проте тривале підтримання вмісту СК  $<180$  мкмоль/л не рекомендоване через зростання ризику розвитку хвороб Альцгеймера, Паркінсона та бокового аміотрофічного склерозу.

**Андрій Михайлович Гилорібов**, д. мед. н., професор, керівник центру клінічних досліджень Клініки сучасної ревматології (м. Київ), поділився новинами, які обговорювалися на зустрічі американських ревматологів торік у листопаді (ACR-2019, Атланта, США). У межах цього заходу особливу увагу привернули нові перспективи лікування ревматичних захворювань. Зокрема, нещодавно з'явилися позитивні результати клінічних досліджень двох нових препаратів для терапії СЧВ – аніфролумабу і обінутумабу.

Аніфролумаб – препарат людських моноклональних антитіл, специфічних до рецепторів інтерферону  $\alpha$ . Ефективність цього лікарського засобу щодо СЧВ вивчали у рандомізованих клінічних дослідженнях TULIP-1 і TULIP-2. На сьогодні Управління з санітарного нагляду за харчовими продуктами та медикаментами США (FDA) має винести рішення щодо впровадження аніфролумабу в клінічну практику.

Обінутумаб – гуманізоване моноклональне анти-CD20-антитіло II типу підкласу IgG<sub>1</sub>. У другій фазі клінічного дослідження NOBILITY було доведено ефективність обінутумабу в лікуванні СЧВ.

Як зауважив доповідач, новим і вже зареєстрованим FDA препаратом для терапії легеневого фіброзу при системній склеродермії є нінтеданіб. Це низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази, який блокує рецептори факторів росту фібробластів та тромбоцитів. Нінтеданіб пригнічує проліферацію, міграцію та трансформацію фібробластів у міофібробласти в легенях хворих на ідіопатичний легенеий фіброз. Також у клінічному дослідженні SENSICIS було підтверджено ефективність даного препарату в лікуванні інтерстиційного фіброзу легень при системній склеродермії.

Не менш цікавими на конгресі були доповіді стосовно особливостей терапії онкологічних патологій у пацієнтів із вже наявними автоімунними хворобами.



Так, керівник клінічних досліджень із лікування меланоми та ранньої розробки препаратів (Онкологічний центр Андерсона у Г'юстоні, Техас, США), професор Hussein Tawbi прокоментував, що від 10 до 30% усіх пацієнтів із онкологічною патологією страждають на автоімунні захворювання. При цьому в таких хворих практично не проводять імунотерапію, що пов'язано з підвищеним ризиком прогресування раку.

У 2014 р. в США був зареєстрований препарат ніволумаб для імунотерапії злоякісних новоутворень, таких як меланома, рак легень, кишечника, нирки, печінки тощо, в осіб з автоімунними захворюваннями. Перші результати клінічного дослідження ефекту ніволумабу будуть оприлюднені приблизно через два роки. Зокрема, ймовірна ефективність застосування ніволумабу в пацієнтів з онкопатологією та автоімунними захворюваннями, як-то дерматоміозит, ревматоїдний артрит, СЧВ тощо.

Значну увагу на конференції було приділено обговоренню національних рекомендацій 2019 р. щодо менеджменту осіб із СЧВ.

Детально тематику цього питання представили у доповідях завідувач відділення ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов, керівник центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), д. мед. н., професор Ірина Юріївна Головач та д. мед. н., професор Єлизавета Давидівна Єгудіна.

Як зазначив д. мед. н., професор **Д.Г. Рекалов**, офіційна презентація клінічних настанов запланована на 19-20 березня 2020 р. під час конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України. Фундаментальною основою національних рекомендацій стали класифікаційні критерії Міжнародної організації співпраці клінік системного червоного вовчака (SLICC) 2012 р. та EULAR/ACR 2019 р. Щодо критеріїв SLICC, особливу увагу слід звернути на ознаки ураження шкіри (класичний дискоїдний висип локального або генералізованого характеру, набряклі еритематозні бляшки на тулубі, ураження слизових оболонок тощо) та імунологічні складові, як-от антинуклеарні антитіла (ANA), компоненти комплексу тощо.





Згідно з рекомендаціями EULAR/ACR (2019), ключовим моментом у верифікації діагнозу СЧВ є наявність або відсутність ANA. Якщо у крові їх немає, диференційна діагностика СЧВ надалі вже недоцільна. Додаткові критерії СЧВ (лихоманка, гематологічні зміни і т.д.) було запропоновано оцінювати в балах. Так, наявність  $\geq 10$  балів свідчить на користь діагнозу СЧВ.

Безумовно, СЧВ — захворювання з непередбачуваними перебігом, періодами загострення та фіналом. Характерною рисою цієї хвороби є різноманітність клінічних проявів та варіантів перебігу. На жаль, незважаючи на постійне удосконалення та досягнення в лікуванні СЧВ, рівень летальності від його ускладнень достатньо високий. Насамперед це стосується люпус-нефриту, при якому не існує жодного специфічного біомаркера, що міг би допомогти спрогнозувати розвиток недуги. Так, відповідно до результатів дослідження SLICC, навіть за умови призначення адекватної медикаментозної терапії термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) виникала протягом 10 років у 10% пацієнтів із СЧВ (Hanly et al., 2016). При цьому важливими є рання діагностика та контроль протеїнурії як основного маркера ураження нирок. В одному із клінічних випробувань було показано, що досягнення рівня протеїнурії  $< 0,7$  г/добу протягом року дозволяє зберегти вміст креатиніну в допустимих межах упродовж семи років (Tamrou et al., 2015). Також у пацієнтів із СЧВ кардіоваскулярний ризик щонайменше у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції, що пов'язано з системною васкулопатією.

Після встановлення діагнозу рекомендовано оцінювати СЧВ за допомогою індексу активності захворювання SLEDAI. Зокрема, виділяють п'ять ступенів активності СЧВ:

- немає — 0 балів;
- низький ступінь — 1-5 балів;
- середній ступінь — 6-10 балів;
- високий ступінь — 11-19 балів;
- дуже високий ступінь — понад 20 балів.

Універсальним індексом ураження СЧВ, на думку українських ревматологів, є критерії SLICC. При цьому особливу увагу слід звернути на наявність в анамнезі пацієнта інфаркту міокарда, інсульту, дігитального некрозу тощо. Так, виділяють чотири ступені індексу ураження (SLICC/DI):

- відсутність пошкоджень — 0 балів;
- низький ступінь — 1 бал;
- середній ступінь — 2-4 бали;
- високий ступінь — понад 4 балів.

При виборі лікувальної стратегії СЧВ важливі персоналізований підхід та орган-специфічна терапія. Призначення ГКС має бути максимально обґрунтованим із метою уникнення розвитку побічних ефектів. Для попередження виникнення люпус-нефриту слід застосовувати цитостатики. Використання ГКС у високих дозах недоцільне, адже це не впливає на появу люпус-нефриту (Mowad et al., 2016).

Детальніше на основних принципах лікування СЧВ зупинилася д. мед. н., професор І.Ю. Головач. На думку лекторки, терапія СЧВ потребує розуміння багатьох аспектів і проявів захворювання,

застосування мультидисциплінарного підходу. Крім того, вона має базуватися на спільному рішенні та взаєморозумінні лікаря й пацієнта. У 2014 р. було сформульовано концепцію «Лікування СЧВ до досягнення мети», основними пунктами якої є досягнення клінічної ремісії та низької активності захворювання, а також попередження ураження життєво важливих органів і систем.

Одним із основних терапевтичних заходів при СЧВ є призначення ГКС короткої дії, підтримувальна доза яких не повинна перевищувати 7,5 мг/добу в перерахунку на преднізолон. Слід використовувати мінімально допустиму дозу. З метою мінімізації дози пероральних ГКС можливе внутрішньовенне (в/в) застосування метилпреднізолону, дозування якого залежить від активності хвороби та маси тіла пацієнта. Здебільшого метилпреднізолон в/в призначають по 250-1000 мг/добу протягом трьох днів, що дозволяє швидко досягти клінічного ефекту та надалі використовувати пероральні ГКС у низьких дозах. За можливості, гормональну терапію варто припинити.

Також усім пацієнтам за відсутності протипоказань рекомендоване призначення гідроксихлорохіну (ГХ) у дозі, що не перевищує 5 мг/кг/добу. Вона мінімізує ризик розвитку ретинопатії, а за умов тривалої ремісії СЧВ може бути зменшена. Важливо, що даний препарат дозволено призначати під час вагітності та періоду лактації.



Як зауважила спікер, при виборі медикаментозної терапії СЧВ важливу роль відіграють імуносупресори (метотрексат, азатіоприн, мікофенолату мофетил). Їх використовують за відсутності ефекту ГХ (у вигляді монотерапії або в комбінації з ГКС) чи можливості зменшити дозу ГКС до підтримувальної. Призначення цитостатика залежить від клінічних проявів хвороби, віку та фертильності пацієнта, а також безпеки й вартості препарату. Крім того, імуносупресори мають бути включені у терапію СЧВ при ураженні життєво важливих органів. Так, циклофосфан використовують у разі тяжкого перебігу СЧВ (ураженні нирок, центральної нервової системи, легень) та відсутності ефекту від застосування інших препаратів даної групи.

Загострення СЧВ необхідно лікувати залежно від ступеня тяжкості ураження органів і за потреби здійснювати корекцію терапії, а саме: збільшувати дозу ГКС, імуномодулювальних засобів, переводити з одного препарату на інший або додавати нові методи лікування.



Про особливості ведення хворих на СЧВ під час вагітності розповіла професор Є.Д. Єгудіна. Відомо, що вагітність може збільшувати активність і частоту загострень СЧВ. Крім того, вагітні жінки, які страждають на СЧВ, мають підвищений ризик внутрішньоутробної затримки розвитку плода, мимовільних абортів та випадків мертвороджених дітей. У жінок із рецидивами викиднів слід виключити антифосфоліпідний синдром.

Абсолютними протипоказаннями щодо вагітності при СЧВ є наступні стани:

- помірний чи тяжкий перебіг хвороби (особливо загострення люпус-нефриту);
- інсульт протягом останніх шести місяців;
- легенева гіпертензія (систолічний тиск у легеневій артерії  $> 50$  мм рт. ст.);
- серцева недостатність III-IV функціонального класу (фракція викиду лівого шлуночка  $< 40\%$ );
- вади клапанів тяжкого ступеня;
- тяжка рестриктивна хвороба легень (форсована життєва ємність легень  $< 50\%$  від норми або  $< 1$  л);
- ХХН 4-5-ї стадії.

Диспансерне спостереження в лікаря-ревматолога потребує принаймні одного візиту вагітної пацієнтки із СЧВ у кожному триместрі гестації та перші три місяці після пологів. Обов'язковими обстеженнями є загальний аналіз крові та сечі, імунологічний аналіз крові (анти-dsДНК, ANA, компоненти комплексу  $C_3$  і  $C_4$ ), визначення рівня добової протеїнурії та швидкості клубочкової фільтрації.

Перед призначенням медикаментозної терапії вагітним із СЧВ треба оцінити активність захворювання та співвідношення користі для матері й можливого ризику несприятливого впливу на плід. При цьому не рекомендоване застосування циклофосфаміду та метотрексату через високу ймовірність тератогенної дії (Smyth et al., 2010). Для профілактики загострення СЧВ необхідно призначати ГКС короткої дії у низьких дозах. Вони є відносно безпечними, оскільки переважно метаболізуються в плаценті та майже не проникають у кровоток плода. Високі дози ГКС асоційовані з підвищеним ризиком пре-еклампсії, артеріальної гіпертензії, гестаційного діабету, а також інфекції плідного міхура.

При СЧВ під час вагітності можна застосовувати ГХ у дозі 200-400 мг/добу при низькому та середньому ступені активності захворювання. Слід відмітити, що за низького ступеня активності СЧВ рекомендована комбінація низьких доз ГКС ( $\leq 10$  мг/добу) та ГХ, за високого ж застосовують ГКС по 0,5-1 мг/кг/добу, а за потреби проводять пульс-терапію та призначають в/в імуноглобуліни або азатіоприн.

Підсумковою на конференції стала доповідь професора Д.Г. Рекалова стосовно патогенетичного підходу і ключових фармакологічних стратегій у терапії остеопорозу. Лектор висвітлював актуальність даної проблеми в сучасній клінічній практиці й ефективні способи немедикаментозної та медикаментозної корекції, профілактики остеопорозу і його наслідків.

Підготувала Людмила Оніщук



І.Ю. Головач, д. мед. н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ;  
Є.Д. Єгудіна, д. мед. н., професор, С.Х. Тер-Вартаньян, к. мед. н., Клініка сучасної ревматології, м. Київ

# Харчовий менеджмент осіб із подагрою: уявна простота

**Подагра – найпоширеніший тип запального артриту, зумовленого відкладенням кристалів моноурату натрію у суглобах, періартикулярних й інших тканинах, що асоційований із хронічною гіперурикемією [1]. Основними причинними факторами розвитку первинної подагри є особливості харчування і генетичний поліморфізм ниркових транспортерів уратів [65]. Упродовж всієї тисячолітньої історії людства це захворювання було пов'язане із вживанням продуктів, багатих на пурини, і надмірним прийманням алкоголю [61]. Відповідно, рекомендації щодо харчування при подагрі випробувані часом.**

У 1876 р. А.В. Garrod одним із перших рекомендував скоротити вживання продуктів, багатих на пурини, як-от м'ясо і морепродукти [28]. У 1989 р. професор W. Ebsstein радив обмежити кількість споживаної їжі загалом, пити більше води, робити акцент на фруктах, таких як вишня, полуниця, та уникати алкоголю [24]. З того часу було імплементовано принципи доказової медицини для розробки аспектів дієтотерапії при подагрі, проведено безліч високодоказових досліджень і метааналізів.

## Маса тіла й фізичні навантаження

Взаємозв'язок між гіперурикемією та ожирінням / метаболічним синдромом добре відомий. Остаточоно доведено, що вища концентрація сироваткової сечової кислоти (СК) позитивно корелює з індексом маси тіла (ІМТ) і наявністю метаболічного синдрому. Водночас рівень СК і вірогідність виникнення подагри зменшуються пропорційно зниженню ваги [34]. Поступове зменшення маси тіла є кращим порівняно з різким, оскільки це небезпечно через можливий розвиток кетозу, що своєю чергою спричиняє підвищену реабсорбцію СК за участю уратного транспортера 1 (URAT1), члена сімейства переносників органічних кислот, призводячи до збільшення вмісту СК (рис. 1).

В. Grygiel-Górniak et al. (2018) досліджували 1423 жінок з ожирінням у менопаузі, які поступово знижували загальне споживання калорій (від 1500 до 800 ккал/добу) і займалися лікувальною фізкультурою (ходьба, їзда на велосипеді). Вчені виявили, що співвідношення кліренсу СК/креатиніну поступово зростало до майже нормального рівня на тлі зменшення калорійності споживаної їжі, а рівень СК нормалізувався [31].

Отже, гіперурикемію, асоційовану з ожирінням, можна корегувати за допомогою відповідного зниження ваги без застосування фармакологічних засобів. Р. Dessein et al. (2000) відзначили позитивний ефект зменшення маси тіла в редукції кількості нападів подагри, зниженні рівня СК і нормалізації ліпідного профілю [21]. Так, 16-тижнева дієта із загальним калоражем 1600 ккал/добу привела до втрати маси тіла на  $7,7 \pm 5,4$  кг ( $p=0,002$ ) і скоротила частоту щомісячних нападів подагри з  $2,1 \pm 0,8$  до  $0,6 \pm 0,7$  ( $p=0,002$ ) на тлі зниження СК з  $0,57 \pm 0,10$  до  $0,47 \pm 0,09$  ммоль/л ( $p=0,001$ ) [21].

В епідеміологічному тривалому дослідженні був проаналізований взаємозв'язок між ожирінням, зміною маси тіла і ризиком розвитку подагри впродовж 12 років спостереження. Для чоловіків з ІМТ  $25-29,9$  кг/м<sup>2</sup> відносний ризик (ВР) подагри склав 1,95;  $30-34,9$  кг/м<sup>2</sup> – 2,33 та  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> – 2,97 (групою порівняння були чоловіки з ІМТ  $21-24,9$  кг/м<sup>2</sup>).

Крім того, порівняно із представниками чоловічої статі, які підтримували свою вагу ( $\pm 2,3$  кг) із 21-річного віку, багатовимірний ВР подагри для тих, хто набрав  $\geq 13,5$  кг, становив 1,99. Навпаки, багатовимірний ВР подагри для чоловіків, які втратили  $\geq 4,5$  кг із 21 року, склав 0,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,40–0,92 [9]. Тому вважається, що збільшення маси тіла є значним фактором ризику подагри, водночас її втрата – протективним чинником.

Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, зумовлені вісцеральним ожирінням, підсилюють реабсорбцію натрію і монокарбонатової кислоти за допомогою їхнього котранспортера (SMCT) з інфлюксом СК через URAT1-рецептори в обмін на екскрецію монокарбонатової кислоти і органічних аніонів, що, власне, призводить до збільшення концентрації СК (рис. 1) [10]. Зниження ваги зменшує інсулінорезистентність і таким чином усуває підвищену реабсорбцію СК у проксимальних ниркових каналцях. З іншого боку, гіперінсулінемія перешкоджає активності гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GA3PDH), тим самим сприяючи утворенню продуктів гліколізу – рибоза-5-фосфату і фосфорибозил-пірофосфату з підвищеною продукцією СК, а також супроводжується зниженням активності GA3PDH [50].

Для зменшення маси тіла пацієнти мають спалювати більше калорій, аніж споживати, що можливо за допомогою фізичних вправ. Утім, значні фізичні навантаження підвищують рівень СК, тоді як помірні не чинять такого ефекту [30]. Інтенсивні вправи зі споживанням кисню тканинами  $>70\%$  збільшують деградацію аденіннуклеотидів і продукцію молочної кислоти, індукують вивільнення норадреналіну, що призводить до збільшення концентрації оксипуринів (гіпоксантину, ксантину) в плазмі та виділення з сечею, а також зумовлюють зниження екскреції СК [42].

М'язові вправи, які не перевищують анаеробного порогу, не викликають деградації аденіннуклеотидів, тож заняття є кориснішими для пацієнтів із подагрою та/або гіперурикемією [83]. Таким чином, фізична активність помірної інтенсивності асоційована з нижчою концентрацією СК в осіб з ожирінням. Водночас у фізично активних пацієнтів ризик розвитку подагри є суттєво нижчим.

## Зневоднення і регідратація

Відомо, що перебування в сауні збільшує концентрацію СК і оксипуринів (гіпоксантину, ксантину) в крові зі зменшенням фракційної екскреції СК із сечею. Тим самим доведений зв'язок між зневодненням і посиленням деградації пуринів разом зі зниженням виділення СК із сечею, що підвищує рівень сироваткової СК [80]. Надмірне потовиділення, викликане фізичним навантаженням, зменшує екскрецію СК із сечею і призводить до підвищення концентрації СК у крові. Таким чином, для уникнення підвищення її рівня після фізичного навантаження рекомендовано пити багато води [36].

Зневоднення може бути фактором ризику розвитку подагричного нападу через підвищення рівня СК. Пацієнтам, які страждають на подагру/гіперурикемію, слід пити багато рідини, оскільки адекватне споживання води протягом 24 годин пов'язане зі значним зменшенням повторних нападів подагри (на 46%, якщо пити  $\geq 1920$  мл води) [58]. Крім того, зміна рН сечі при вживанні лужного пиття, овочів і молочних продуктів є важливим аспектом для стимулювання виведення СК.

## Продукти, багаті на пурини

Оскільки СК є кінцевим продуктом метаболізму пуринів у людей, розумно припустити, що надмірне приймання їжі, багатого на пурини, викликає збільшення концентрації сСК. Протягом багатьох



І.Ю. Головач



Є.Д. Єгудіна



С.Х. Тер-Вартаньян

років такі продукти, як м'ясо, субпродукти, морепродукти, бобові, дріжджі, гриби, соуси і підливи, виключали у пацієнтів із подагрою, виходячи з концепції, що кінцевий продукт біохімічної деградації пуринів – урати. Наступні дослідження показали, що це не властиво усім перерахованим продуктам. В експериментах доведено, що біодоступність пуринів є вищою для продуктів, які містять РНК, ніж для еквівалентної кількості ДНК, а також для аденіну, ніж гуаніну. Вживання РНК (225 мг пуринів/кг маси тіла) збільшує вміст СК на 0,74 мг/дл. Це демонструє, що надмірне споживання саме РНК-пуринів, до яких відносяться м'ясо, морепродукти і субпродукти, впливає на зростання концентрації СК [86]. Таким чином, науковці дійшли висновку, що не всі пуриновмісні продукти однаково діють на рівень сироваткової СК і ризик розвитку подагри.

Третє національне обстеження здоров'я і харчування (NHNES, 1988–1994), в якому досліджували зв'язок між вживанням багатих на пурини продуктів і вмістом СК, показало, що споживання, насамперед, м'яса та морепродуктів асоціювалося з вищим рівнем СК у крові [11]. К.Н. Choi et al. (2004), які спостерігали за 51 529 пацієнтами без подагри, продемонстрували, що вживання м'яса або морепродуктів щодня пов'язане зі збільшенням вірогідності розвитку подагри на 21%, а додаткове до м'яса щотижневе вживання порції морепродуктів супроводжувалося зростанням ризику ще на 7% [6].

Окрім того, широкомасштабне дослідження за участю понад 45 тис. чоловіків протягом 12 років показало, що більше споживання м'яса асоційоване з вищим ризиком подагри. Водночас помірне вживання багатих на пурини овочів (гороху, бобів, сочевиці, спаржі, шпинату, грибів) не корелювало з більшою імовірністю виникнення подагричного артриту [6]. Також споживання багатих на пурини овочів не асоціювалося з гіперурикемією у популяції на основі дослідження «випадок – контроль», проведеного в Шотландії (1999–2006) [84]. Причина, з якої багаті на пурини овочі не збільшують концентрацію СК та не викликають подагру, не зовсім зрозуміла.

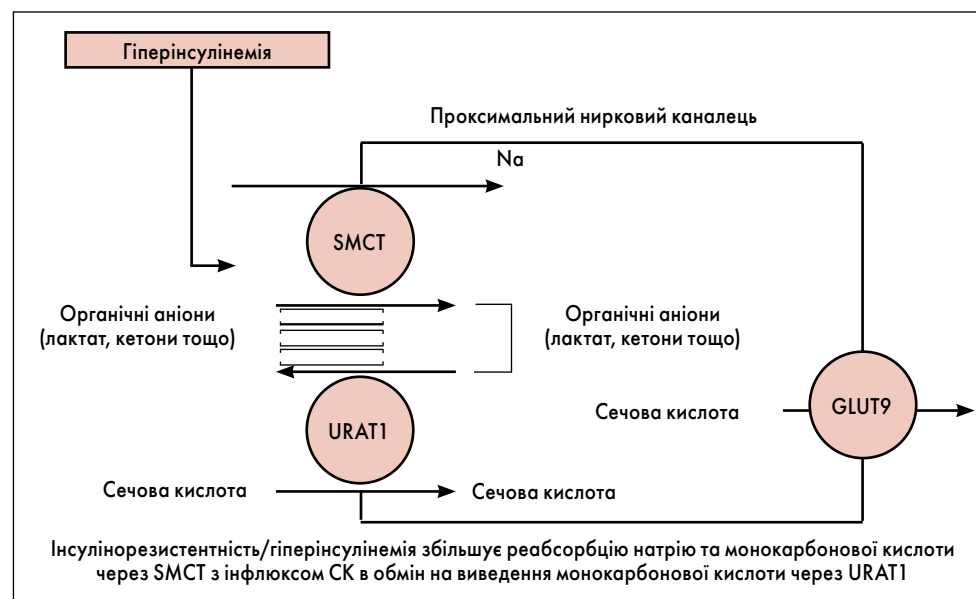


Рис. 1. Підвищений інфлюкс СК, викликаний гіперінсулінемією

Примітка: GLUT9 – глюкозний транспортер 9.



Є гіпотеза, що велика кількість клітковини, яка міститься в цих овочах, знижує ризик гіперурикемії за рахунок пригнічення всмоктування пурину або аденіну в шлунково-кишковому тракті [73]. Таким чином, пацієнтам, які страждають на подагру, слід уникати або зменшувати споживання їжі, багатой на пурини, насамперед м'яса та морепродуктів. Водночас можна не обмежувати вживання овочів навіть із високим їхнім вмістом.

### Алкоголь

Механізм впливу етанолу на метаболізм СК вивчений доволі глибоко [82]. Як відомо, етанол збільшує продукцію СК і, відтак, сироваткової СК унаслідок посилення метаболізму ацетату й аденінових нуклеотидів (рис. 2) [62]. Пиво ж додатково містить пурини, які безпосередньо впливають на її рівень [81]. Досліджено, що стандартні сорти пива містять, окрім невеликої (порівняно з іншими алкогольними напоями) кількості спирту, близько 8 мг пуринів на 100 мл [55]. У слабоалкогольних напоях їхня концентрація ще більша [57].

Навіть при епізодичному вживанні алкоголю розвивається тимчасова гіперлактатацідемія, яка веде до зниження ниркової екскреції уратів, їхньої посиленої реарбсорбції шляхом активації лактат-уратних каналів і, як наслідок, гіперурикемії [22]. Хронічне вживання алкоголю стимулює продукцію пуринів за рахунок посилення деградації аденозинтрифосфату (АТФ) до аденозинмонофосфату (АМФ) через конверсію ацетату до ацетил-КоА, що сприяє наростанню гіперурикемії (рис. 3) [25]. Крім того, до складу деяких міцних алкогольних напоїв входить свинець, що знижує екскрецію СК [33]. Нарешті, при вживанні алкоголю відбувається інгібування утворення активного метаболіту оксипуринолу, з чим корелює незадовільний ефект алопуринолу на тлі вживання алкоголю. У таких випадках загострення артриту часто пов'язане саме із хронічним споживанням алкоголю, навіть за приймання адекватної дози урикозостатиків [70]. На додачу, вживання алкоголю сприяє розвитку ожиріння з огляду на його значну енергоємність.

Вплив етанолу на ступінь підвищення концентрації СК у крові й розвиток подагричного артриту різняться залежно від типу алкогольного напою. У третій Національній програмі перевірки здоров'я і харчування (1988-1994) були вивчені взаємозв'язки споживання пива, лікеру і вина з рівнем СК при використанні даних, отриманих у 14 809 учасників

(6932 чоловіків, 7877 жінок;  $\geq 20$  років). Дослідники виявили, що вміст СК у крові збільшується суттєвіше на тлі споживання пива або лікеру, але не вина, припускаючи, що вплив на СК варіює в окремих алкогольних напоїв, навіть сухих вин, асоційоване з підвищеним ризиком рецидивів гострого подагричного артриту. Отже, пацієнти з подагрою мають обмежувати споживання будь-яких алкогольних напоїв [59].

Згідно з дослідженням Т. Nishimura et al. (1994), вживання етанолу по 0,5 г/кг маси тіла на день підвищувало рівень СК у крові серед тих, хто регулярно вживав алкоголь, на  $0,8 \pm 0,4$  мг/дл, тоді як у непитухих такого не спостерігалось [60]. Варто відзначити дані досліджень, відповідно до яких при вживанні вина у невеликих дозах (не більш ніж два келихи на день) збільшення вмісту СК не відбувалося [6]. Крім того, помірне споживання сухого вина асоціювалося з нижчим рівнем СК порівняно з особами, які не вживали спиртних напоїв. Причини такого ефекту поки невідомі, але можна припустити, що вони подібні до таких для деяких інших продуктів рослинного походження [7].

З іншого боку, 10-річне спостереження за 724 пацієнтами з подагрою продемонструвало, що навіть епізодичне вживання алкоголю, зокрема в помірній кількості та незалежно від типу напою, пов'язане з підвищеним ризиком повторних нападів подагри [59]. Таким чином, можна дійти висновку, що пацієнтам із подагрою краще уникати вживання будь-яких алкогольних напоїв.

### Фруктоза

Фруктоза, що міститься у фруктах і овочах, являє собою простий цукор, який забезпечує паливо для організму людини і підвищує рівень СК у сироватці крові. Споживання цукру, особливо столового, і кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози різко зросло за останні десятиліття і тісно пов'язане зі збільшенням захворюваності на ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіперурикемію та подагру. Споживання підсолоджених напоїв, які є основним джерелом фруктози, суттєво підвищує концентрацію СК і ризик розвитку подагри [64].

У літературі описаний наступний механізм фруктозо-індукованої продукції СК. У процесі метаболізму фруктози до фруктозо-1-фосфату (Ф-1-Ф) за допомогою фруктокінази в печінці

надлишково споживаються АТФ і фосфат. Виснаження двох останніх компонентів призводить до зниження рециркуляції АТФ і активує деаміназу АМФ, а потім збільшує деградацію АМФ до інозин-монофосфату (ІМФ), інозину, гіпоксантину, ксантину і, нарешті, СК (рис. 3). Таким чином, фруктоза індукує утворення пуринів *de novo* і підвищує рівні СК через виснаження АТФ у печінці [2]. Власне виснаження запасів пуринових нуклеотидів потенціює їхній синтез, підвищуючи тим самим продукцію СК.

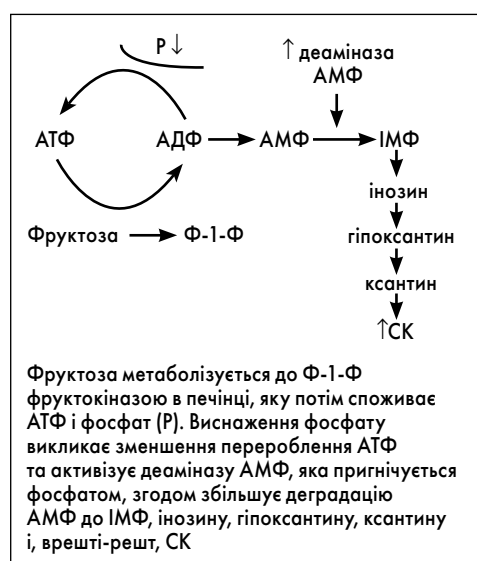
Крім того, індукована фруктозою гіперурикемія зумовлена зниженням екскреції СК із сечею, що було доведено при застосуванні експериментальної дієти з високим вмістом фруктози, яку призначали протягом 4-6 днів; при цьому було виявлене зниження кліренсу СК у сечі та її екскреції [49]. Розчин 10% фруктози, що вводили внутрішньовенно (0,5 г/кг/год) протягом двох годин, збільшував концентрацію лактату в крові, що зменшувало виведення СК за участю URAT1 [48]. Ще один патогенетичний механізм гіперурикемії на тлі підвищеного споживання глюкози – розвиток інсулінорезистентності за рахунок зростання рівня циркулюючого інсуліну, що викликає зниження екскреції СК та/або збільшення її продукції [38].

Вплив фруктози на рівень СК у крові продемонстрований у великомасштабних проєктах: третьому національному дослідженні стану здоров'я і харчування (1988-1994 рр.), крос-секційному дослідженні 2014 р. та когортному дослідженні за участю 46 393 чоловіків упродовж 12 років [13, 14, 53]. Усі вчені дійшли одностайних висновків: споживання безалкогольних підсолоджених напоїв, фруктози та фруктів, багатих на фруктозу, а також фруктових соків пов'язане з підвищеним ризиком розвитку подагри і рівня СК. Усього одна порція підсолодженого напою на день, незалежно від інших факторів, збільшувала вірогідність подагри у чоловіків в 1,45 рази, дві й більше порцій – у 1,85 рази, при цьому дієтичні безалкогольні напої на цей ризик жодним чином не впливали [12].

Серед жінок вживання напоїв, багатих на фруктозу, також корелює з підвищеним ризиком подагри. Проспективне когортне дослідження за участю 78 906 жінок, проведене з 1984 по 2006 рр., показало, що при споживанні однієї порції за день газованого напою або апельсинового соку ВР подагри становив 1,74, а двох і більше порцій – 2,39 [16].

Однак вплив фруктози на рівень сироваткової СК потребує подальшого розгляду. У нещодавньому дослідженні Т. J. Angelopoulos et al. (2015) 10-тижневе вживання фруктози по 50 г/добу не індукувало гіперурикемію [3]. Метааналіз 21 випробування, в якому вивчали вплив споживання фруктози на концентрацію СК, продемонстрував, що ізокалорійна дієта, багата на фруктозу, в обмін на інші джерела вуглеводів не підвищує її, тоді як гіперкалорійна дієта з високим вмістом фруктози – навпаки [78]. Таким чином, очікуються більш масштабні та довгострокові дослідження в реальних умовах для оцінки впливу фруктози на СК залежно від калорійності харчування.

Стосовно вживання фруктових соків, було проведене цікаве дослідження. Пацієнтів розділили на дві групи: учасники першої пили апельсиновий сік, другої – яблучний, грейпфрутовий і томатний. Цікаво, що споживання апельсинового соку було пов'язане з вищою захворюваністю



**Рис. 3. Підвищена деградація аденозин-нуклеотидів фруктозою**  
Примітка: АДФ – аденозиндифосфат.

на подагру. Автори стверджують, що така різниця зумовлена концентрацією фруктози в соках: найвища – в апельсиновому (17%), найнижча – в яблучному (2,9%) [17]. Аналогічні дані отримані в Національному обстеженні стану здоров'я і харчування III: споживання апельсинового соку позитивно корелювало зі зростанням рівня СК, хоча цей ефект був набагато менш значимим порівняно з підсолодженими безалкогольними напоями [14]. Нарешті, проспективне когортне 12-річне дослідження за участю 46 393 чоловіків без подагри показало, що надмірне вживання будь-яких фруктових соків асоційоване з розвитком гіперурикемії та подагри [14].

Отже, пацієнти з подагрою мають уникати вживання дуже солодких фруктів, фруктових соків, підсолоджених газованих напоїв і всіх продуктів, що додатково містять фруктозу та кукурудзяний сироп.

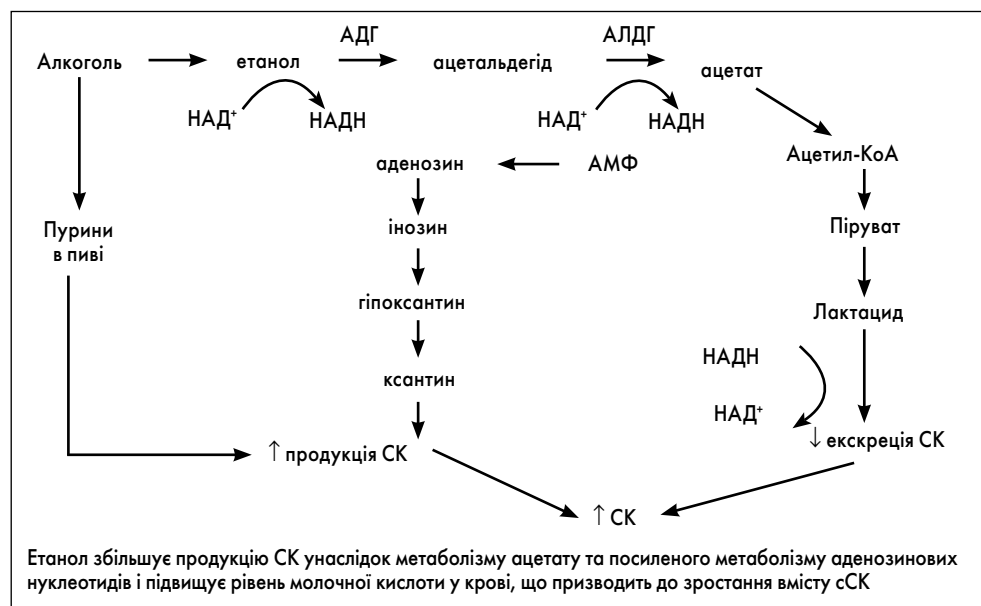
### Фрукти

Фрукти зазвичай вважають здоровою їжею, але їхнє вживання може теоретично збільшити концентрацію СК у крові через високий вміст фруктози. Утім ці дані є неоднозначними. Парадокс полягає в тому, що результати клінічних досліджень часто свідчать про захисний ефект споживання фруктів від хронічних порушень, зокрема серцево-судинних захворювань, хвороби обміну речовин та онкопатологій [23].

Асоційована із фруктозою гіперпродукція СК на тлі вживання фруктів може бути заблокована флавоноїдами/катехінами і вітаміном С, що містяться у фруктах. Вітамін С також підсилює екскрецію СК через URAT1. Калій, що міститься у фруктах, протидіє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, покращує ендотелій-залежну вазодилатацію, збільшуючи продукцію оксиду азоту [63]. Тому наразі природні фрукти вважаються здоровою їжею через наявність певних захисних факторів.

Упродовж десятиліть вишню використовували як додаткову та альтернативну терапію при подагрі, але дані не були доказовими і ґрунтувалися виключно на клінічному досвіді. Перше кореляційне дослідження, присвячене зв'язку вживання вишні й ризику загострення подагри, з'явилося в медичній літературі у 1950 р. [4]. L.W. Blau страждав на подагру і зауважив, що біль унаслідок подагричного артриту вщухав після вживання вишні. Інші дослідники також почали вивчати це явище і встановили, що вишня й вишневий сік містять антиоксиданти і протизапальні агенти, які є ефективними для полегшення болю, пов'язаного з подагричним артритом.

Продовження на наст. стор.



**Рис. 2. Механізм підвищення рівня сироваткового СК при споживанні алкогольних напоїв**  
Примітки: АДГ – алкогольдегідрогеназа, АЛДГ – альдегіддегідрогеназа, НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид, НАД<sup>+</sup> – відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид.



Дослідження тривалістю один рік за участю 633 хворих на підтверджену подагру показало, що серед тих, хто вживав вишню (порція: 1/2 склянки, чи 10-12 вишень) або екстракт на основі вишні, вірогідність повторного нападу подагри знижувалася на 35% [85]. В іншому випробуванні із залученням 18 здорових дорослих, які з'їдали 280 г вишні кожен день протягом місяця, спостерігалось зниження у крові рівня маркерів запалення і показників активності імунних клітин, як-от С-реактивний білок, оксид азоту, RANTES, інтерлейкін (ІЛ)-6. Таким чином, протизапальна дія активних складових вишні може бути корисною для лікування і запобігання загострень подагри [67].

У низці досліджень підкреслено гіпоурикемічний ефект вишні. За даними роботи R.A. Jacob et al. (2003), серед здорових жінок було виявлене зниження рівня СК на 15% через п'ять годин після вживання двох порцій вишні порівняно з базовим значенням разом зі збільшенням екскреції СК із сечею [37]. Подібний результат отримано також при споживанні вишневого соку [52]. У 70% пацієнтів, які пили 240 мл/добу 100% вишневого соку протягом чотирьох тижнів, концентрація СК у крові достовірно зменшувалася [43]. У рандомізованому плацебо-контрольованому крос-секційному дослідженні осіб із надмірною вагою та ожирінням при споживанні 240 мл/добу 100% вишневого соку впродовж чотирьох тижнів було відзначено зменшення вмісту СК на 19,2% ( $p < 0,05$ ), високочутливого С-реактивного білка – на 19,4% ( $p = 0,09$ ) і моноцитарного хемоатрактного протеїну-1 – на 6,3% ( $p = 0,08$ ) [43].

Такий ефект вишні зумовлений багатим вмістом у ній антоціанінів, катехінів і флавоноїдів [76]. Останні, зменшуючи активність ксантиноксидази, блокують утворення СК і пригнічують генерацію супероксидів, редукуючи таким чином запалення при нападах подагричного артриту [44]. Крім того, флавоноїди і катехіни мають низку протективних функцій: антиоксидантну, протиракову, антиноцицептивну і протизапальну. Ці захисні механізми, зумовлені модулюванням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, як-то фосфоїнозитид-3-кіназа, Akt / протеїнкіназа В і мітоген-активована протеїнкіназа [78]. Численні ефекти флавоноїдів забезпечують запобігання та контроль загострень подагричного артриту. Катехін та епікатехін мають захисну дію відносно мітохондрій і протидіють ендотеліальній дисфункції, яку викликає СК, шляхом деградації мітохондріальної ДНК [66]. Виявлено, що призначення продуктів, що містять епікатехін, пригнічує мітохондріальне пошкодження в тубулярних епітеліальних клітинах цисплатин-індукованих моделей мишачої нефропатії [74].

Проведені також клінічні дослідження щодо кореляції вживання натуральних фруктів із уратним обміном. Цікавим виявилось тайванське дослідження, в якому 92 пацієнти мали подагру і сформували основну групу, а 92 особи без подагри – групу контролю. Одновимірний аналіз показав, що кількість фруктів, які вживали учасники, була значно більшою у групі контролю, ніж серед пацієнтів із подагрюю [50]. Інше дослідження, проведене у США, було направлене на виявлення факторів ризику подагри у 28 990 чоловіків-бігунів.

Встановлено, що чоловіки, які вживали дві порції фруктів на день, мали на 50% нижчий ризик розвитку подагри порівняно з тими, хто з'їдав менше половини порції фруктів за день [79]. Також нещодавно науковці виявили, що споживання фруктів і овочів приводить до олужнення сечі й посилює екскрецію СК [41]. Відомий факт, що люди, які вживають більше фруктів, зазвичай мають більш здоровий режим харчування з меншим споживанням рафінованого цукру.

### Молочні продукти

На відміну від м'яса і морепродуктів, молочні продукти (молоко, сир, йогурт, морозиво) бідні на пурини, але містять білки, що мають урикозуричну дію [47]. Молочні продукти визнані важливим аліментарним чинником для зниження рівня сироваткового СК і ризику розвитку подагри, що беззаперечно підтверджено в численних епідеміологічних дослідженнях [7, 11]. Механізм цього феномена не зовсім ясний і дотепер. Утім значне споживання коров'ячого молока, що відповідає 80 г білка, приводить до зменшення концентрації СК приблизно на 10%, при цьому в разі споживання соєвого молока вона збільшується на 10% [19]. М. Kurajoh et al. (2011) також виявили, що якщо пити 15 мл/кг маси тіла коров'ячого молока, екскреція і фракційний кліренс СК зростають [47].

Позитивний гіпоурикемічний ефект є особливо значущим на тлі вживання знежирених і низькокалорійних молочних продуктів. Можливо, це зумовлено урикозуричними ефектами казеїну, лактальбуміну, кальцію, фосфору, магнію, оротової кислоти і вітаміну D<sub>3</sub>, що містяться в молочних продуктах [40]. N. Dalbeth et al. (2012) ідентифікували протизапальні властивості глікомакропептиду (GMP) та молочного жирового продукту G600 на моделях гострої подагри [20]. Вони виявили, що у пацієнтів, які страждали на подагру та пили збагачене GMP і G600 знежирене молоко, напади подагричного артриту були набагато рідшими, а больовий синдром – менш виразним [20].

### Соєві продукти

Короткострокові експериментальні дослідження показали, що споживання соєвого білка підвищує рівень СК у крові, проте кількість сої, яку вживали учасники, була дуже високою [27, 69]. У нещодавніх рандомізованих роботах показано, що вживання соєвих продуктів не корелює з гіперурикемією і не чинить помітного впливу на вміст СК [54]. Проведене крос-секційне дослідження 3978 китайських чоловіків середнього віку свідчило про зворотний зв'язок між споживанням соєвих продуктів, як-от соєвий сир тофу, смажений соєвий сир, вегетаріанська курка, соєвий сирний торт, і гіперурикемією [75].

Після голодування протягом ночі десять молодих здорових чоловіків і жінок вживали 80 г казеїну, лактальбуміну або соєвого білка. Сироватковий рівень СК вимірювали початково, через 1, 2 і 3 ч після вживання білка. Через 3 год показник дещо підвищився тільки в тих, хто отримував соєвий білок, тоді як казеїн і лактальбумін його знижували [27]. Кліренс СК із сечею водночас зростав в усіх трьох групах. У реальності можливість споживання 80 г на добу соєвого білка досить сумнівна, оскільки ця доза міститься приблизно в 1000 г тофу або 400-450 г соєвих сосисок.

У дослідженні D. Brule et al. порівнювали рівень СК у крові у здорових чоловіків 20-48 років після споживання страв, що містили приблизно 50 г білка з різних джерел – риби (пикші), печінки і соєвих бобів [5]. Через 120 хв збільшення СК було статистично значущим ( $p < 0,05$ ) у всіх трьох групах: максимально після вживання пикші – в середньому на 0,34 мг/дл і значно меншою мірою – на 0,15 і 0,25 мг/дл серед тих, хто отримував печінку та сою відповідно. Однак через 240 хв рівні СК повернулися до початкових значень у всіх групах. Цікаво, що всі три страви містили однакову кількість пуринів, але їхні типи (компонентне співвідношення) були відмінними, що принципово важливо, адже відомо, що внесок двох пуринових груп – аденіну і гуаніну – в аліментарний генез гіперурикемії є різним. Споживання здоровими чоловіками білкового екстракту, що містить 1175 мг аденіну, спричиняло збільшення СК більш ніж на 100 мкмоль/л, а гуанін у тій самій кількості достовірного впливу не чинив [84]. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що виключення з дієти хворих на подагру деяких продуктів із високим вмістом нуклеїнових кислот, як-то соя і бобів, видається надмірним обмеженням [5].

### Кава та шоколад

Встановлено, що споживання кави асоційоване зі зниженням рівня сироваткового СК [12]. С. Kiyohara et al. (1999) провели крос-секційне дослідження взаємозв'язку вживання кави з концентрацією СК у 2240 японців та виявили чітку зворотну кореляцію [45]. Н.К. Choi et al. (2007) також довели, що рівень СК знижувався при збільшенні споживання кави, а не чаю. З іншого боку, не було виявлено жодного зв'язку між вживанням кофеїн-вмісних напоїв та вмістом СК [12]. Ця ж наукова група провела проспективне дослідження взаємозв'язку між споживанням кави і ризиком розвитку подагри у 45 869 чоловіків упродовж 12 років. Цікаво, що вірогідність подагри була знижена до 0,41 у тих, хто споживав шість або більше чашок кави щодня, порівняно із суб'єктами, які не пили даний напій. Таким чином, було зроблене припущення, що тривале вживання кави асоційоване з нижчим ризиком захворюваності на подагру [12].

Зв'язок між вживанням кави і ризиком розвитку й загострення подагри серед жінок вивчали Н.К. Choi et al. (2010) у дослідженні здоров'я медичних сестер [17]. Упродовж 26 років автори спостерігали за 89 433 жінками, в яких не було подагри. При порівнянні з жінками, які не пили кави, ті, хто вживав  $\geq 948$  мл кави на день, мали удвічі нижчий ризик виникнення подагричного артриту (після корегування за віком, ІМТ, менопаузою, використанням гормон-замісної терапії та діуретиків, гіпертонією і дієтичними факторами). Проте кава містить від помірної до високої кількості оксалатів. Отже, пацієнти, які мають сечокам'яну хворобу, повинні обмежити споживання цього продукту.

Гіпоурикемічний ефект кави, ймовірно, зумовлений тим, що кофеїн багатий на антиоксиданти, як-от поліфеноли і хлорогенова кислота. Як вважається, вони підвищують чутливість до інсуліну, пригнічують всмоктування глюкози в кишечнику і підсилюють екскрецію уратів нирками [56]. Кофеїн сам по собі

є метилксантином і тому може бути конкурентним інгібітором ксантиноксидази – основного ферменту в метаболічних шляхах пурину, діючи подібно до алопуринолу. Нещодавнє дослідження показало, що споживання кави було пов'язане з меншим вмістом С-пептиду (маркера рівня інсуліну). Оскільки існує тісна кореляція між інсулінорезистентністю і підвищеною концентрацією СК, при зниженні рівня інсуліну, асоційованому зі споживанням кави, може спостерігатися зменшення вмісту СК.

В іншому дослідженні кави без кофеїну було продемонстровано затримку всмоктування глюкози в кишечнику і зростання концентрації глюкагоноподібного пептиду 1, який добре відомий своїми корисними ефектами на секрецію та дію інсуліну [12]. Вчені відзначають, що отримані результати можуть бути викликані впливом деяких компонентів кави, що також пояснює, чому саме цей напій впливає на рівень СК, а чай – ні.

Однією з можливих стратегій лікування уратної нефропатії є використання інгібіторів кристалізації. Вони мають бути безпечними, легко вводяться, всмоктуватися через шлунково-кишковий тракт і переважно елімінувати з сечею для досягнення клінічно ефективних концентрацій. При нирковому уратному літазі жодна із застосованих з медичної точки зору речовин не мала цих властивостей до нещодавно отриманих результатів теоброміну [29]. Його високий рівень у сечі знижує ризик кристалізації СК.

Споживання помірної кількості шоколаду збільшувало концентрацію теоброміну в сечі, що залежало від типу продукту: більшою мірою зробленого із какао-порошку і темного, ніж молочного [18]. Крім того, концентрації теоброміну в сечі на тлі вживання темного шоколаду були аналогічні тим, які інгібували кристалізацію *in vitro* [29]. Беручи до уваги, що шоколад також містить багато цукру і оксалатів, його вживання має бути досить обмеженим у пацієнтів із подагрюю і уратним нефролітазом.

### Вітамін С

Дослідження, що включало 1387 чоловіків, виявило тенденцію до зниження рівня СК при збільшенні споживання вітаміну С (6,4; 6,1; 6; 5,7 і 5,7 мг/дл при  $< 90$ , 90-249, 250-499, 500-999 і  $\geq 1000$  мг/день відповідно;  $p < 0,001$ ) [26]. Також було висловлене припущення, що вітамін С може знизити вміст СК за рахунок зростання її екскреції з сечею, ймовірно, через конкурентне гальмування аніонообмінної транспортної системи в ниркових проксимальних канальцях [29].

Відомо, що вітамін С збільшує швидкість клубочкової фільтрації, тим самим посилюючи екскрецію СК [68]. Це було доведено в рандомізованому контрольованому дослідженні, де додавання 500 мг/добу вітаміну С протягом двох місяців знижувало рівень СК у крові саме за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації [35].

Н.К. Choi et al. (2009) проспективно дослідили зв'язок між споживанням вітаміну С і ризиком розвитку подагри у 46 994 чоловіків без подагри в анамнезі з 1986 по 2006 рр. [15]. У чоловіків із додатковим прийманням вітаміну С  $\geq 1500$  мг/добу багатовимірний ВР подагри становив 0,55 порівняно з тими, хто отримував менше ніж 250 мг/добу [15].



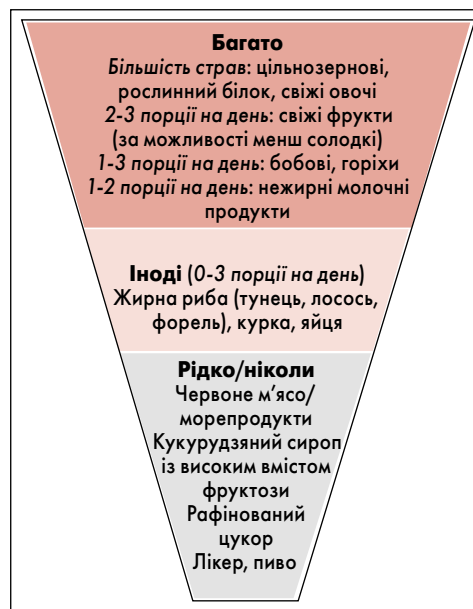


Рис. 4. Харчова піраміда при подагрі

Точний механізм антиподагричної дії вітаміну С невідомий. Припускають, що основним все ж таки є антиоксидантний. Хоча ці результати є привабливими, верхньою межею споживання вітаміну С, згідно з даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), у дорослих є 2,0 г/добу. При застосуванні великих доз спостерігаються побічні гастроінтестинальні ефекти. І хоча вітамін С зменшує вірогідність розвитку подагри, він не сприяє клінічно значущому зниженню рівня СК у пацієнтів зі встановленим діагнозом подагричного артриту [72].

### Середземноморська дієта

Середземноморська дієта є раціоном харчування, який включає пропорційно високе споживання неочищених злаків, бобових, фруктів, овочів, оливкової олії з помірним споживанням риби, молочних продуктів, як-то сир і йогурт, та низьким споживанням м'яса, м'ясних продуктів і солодощів. Така дієта рекомендована для пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом й ішемічною хворобою серця. У проспективному крос-секційному аналізі 4449 немолодих учасників із високим серцево-судинним ризиком було встановлено зворотну кореляцію між підвищенням рівня прихильності до середземноморської дієти і зниженням частоти виявлення гіперурикемії [32].

Крім того, M.D. Kontogianni et al. (2012) у випробуванні АТТІСА вивчали зв'язки між дотриманням середземноморської дієти і вмістом сироваткової СК [48]. Було відмічено запобігання розвитку подагричних атак і нижчий рівень СК. Крім того, виявлено, що дотримання середземноморської дієти асоційоване зі зниженням концентрації уратів у периферичній крові та не залежить від статі, ваги, наявності артеріальної гіпертензії, анормального метаболізму глюкози і споживання алкоголю або кави. Таким чином, підтверджено потенційну роль середземноморської дієти для профілактики і лікування гіперурикемії [71].

### Загальні рекомендації та висновки

Кожен пацієнт, що страждає на подагру, повинен отримати інформацію щодо відповідного способу життя: регулярної помірної фізичної активності, втрати ваги за потреби, виключення вживання алкоголю (особливо пива і лікеру), фруктози, солодких напоїв, надмірного споживання жирної їжі, м'яса, морепродуктів. Незважаючи на те що споживання риби може підвищити рівень СК, для профілактики захворювань серцево-судинної системи необхідне додавання помірної кількості

морської жирної риби, як-то тунець, лосось і форель, що містить багато жирних кислот омега-3. Яйця і птиця є продуктами низького ризику при помірному вживанні.

Варто рекомендувати обмежити продукти, багаті на фруктозу, такі як апельсиновий або яблучний соки, солодкі фрукти. Слід радити споживати до двох порцій на день молочних продуктів із низьким вмістом жиру (знежиреного молока і низькокалорійного йогурту). Заохочується вживання рослинних білків, горіхів, овочів, цільнозернових, бобових, фруктів із низьким вмістом цукру і рослинних олій (рис. 4). Кава і вишня зменшують імовірність виникнення подагри, а вишня, зокрема, — гострого подагричного артриту. При розвитку останнього рекомендовано збільшити споживання води принаймні до 8-16 чашок на день і уникати алкоголю, м'яса, морепродуктів.

### Література

- Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. Подагра: стара знайома в рамках сучасних рекомендацій // Практикуючий лікар. — 2019. — Т. 8, № 2. — С. 9-27.
- Abdelmalek M.F., Lazo M., Horská A. et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. P. 952-960.
- Angelopoulos T.J., Lowndes J., Sennett S., Rippe J.M. Fructose containing sugars do not raise blood pressure or uric acid at normal levels of human consumption // J Clin Hypertens (Greenwich). — 2015. Vol. 17, № 2. — P. 87-94; doi: 10.1111/jch.12457.
- Blau L.W. Cherry diet control for gout and arthritis // Tex Rep Biol Med. — 1950. — Vol. 8. — P. 309-311.
- Brule D., Sarwar G., Savoie L. Changes in serum and urinary uric acid levels in normal human subjects fed purine-rich foods containing different amounts of adenine and hypoxanthine // J Am Coll Nutr. — 1992. — Vol. 11. — P. 353-358.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // Engl J Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 1093-1103.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E., et al. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. — 2004. — Vol. 51, № 6. — P. 1023-1029.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 1277-1281.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // Arch Intern Med. — 2005. — Vol. 165, № 7. — P. 742-748.
- Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., et al. Pathogenesis of Gout. // Ann Intern Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 499-516.
- Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52, № 1. — P. 283-289.
- Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. — 2007. — Vol. 57, № 5. — P. 816-882.
- Choi J.W., Ford E.S., Gao X., Choi H.K. Sugars sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 59, № 1. — P. 109-116.
- Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study // BMJ. — 2008. — Vol. 336, № 7639. — P. 309-312.
- Choi H.K., Gao X., Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study // Arch Intern Med. — 2009. — Vol. 169, № 5. — P. 502-507.
- Choi H.K., Willett W., Curhan G. Fructose rich beverages and risk of gout in women // JAMA. — 2010. — Vol. 304, № 20. — P. 2270-2278.
- Choi H.K., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study // Am J Clin Nutr. — 2010. — Vol. 92, № 4. — P. 922-997.
- Costa-Bauza A., Grases F., Calvo P. et al. Effect of Consumption of Cocoa-Derived Products on Uric Acid Crystallization in Urine of Healthy Volunteers // Nutrients. — 2018. — Vol. 10, № 10. — P. 1516.
- Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D. et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // Ann Rheum Dis. — 2010. — Vol. 68. — P. 1677-1682.
- Dalbeth N., Ames R., Gamble G.D. et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial // Ann Rheum Dis. — 2012. — Vol. 71. — P. 929-934.
- Dessein P., Shipton E., Stanwix A. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. // Ann Rheum Dis. — 2000. — Vol. 59, № 7. — P. 539-543.
- Drum D.E., Goldman P.A., Jankowski C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse // Arch Intern Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 477-479.

- Du H., Li L., Bennett D. et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China // N Engl J Med. — 2016. — Vol. 374, № 14. — P. 1332-1343.
- Elstein W. The Nature and Treatment of Gout // London: Bailliere, Tindall, & Cox. — 1889. — P. 456.
- Faller J., Fox I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover // N Engl J Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 1598-1602.
- Gao X., Curhan G., Forman J.P. et al. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men // J Rheumatol. — 2008. — Vol. 35 (9). — P. 1853-1858.
- Garrel D.R., Verdy M., Petitclerc C. et al. Milk- and soy-protein ingestion: acute effect on serum uric acid concentration // Am J Clin Nutr. — 1991. — Vol. 53. — P. 665-669.
- Garrod A.B. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis) // London: Longmans, Green. — 1876.
- Grases F., Rodriguez A., Costa-Bauza A. Theobromine inhibits uric acid crystallization. A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 10. — P. 111-184.
- Green H., Fraser I.G. Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration // Med Sci Sports Exerc. — 1988. — Vol. 20. — P. 55-59.
- Grygiel-Górniak B., Mosor M., Marcinkowska J., et al. Uric acid and obesity-related phenotypes in postmenopausal women // Mol Cell Biochem. — 2018. — Vol. 443, № 1. — P. 111-119.
- Guasch-Ferré M., Bulló M., Babio N. et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. — 2013. — Vol. 68. — P. 1263-1270.
- Halla J.T., Ball G.V. Saturnine gout: a review // Semin Arthritis Rheum. — 1982. — Vol. 11. — P. 307-314.
- Hara S., Tsuji H., Ohmoto Y. et al. High serum uric acid level and low urine pH as predictors of metabolic syndrome: a retrospective cohort study in a Japanese urban population // Metabolism. — 2012. — Vol. 61, № 2. — P. 281-288.
- Huang H.Y., Appel L.J., Choi M.J. et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 1843-1847.
- Huang L., Huang C., Chen M., Mao I. Effects of profuse sweating induced by exercise on urinary uric acid excretion in a hot environment // Chin J Physiol. — 2010. — Vol. 53, № 4. — P. 254-261.
- Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women // R.A. Jacob, G.M. Spinazzi, V.A. Simon et al. // J Nutr. — 2003. — Vol. 133, № 6. — P. 1826-1829.
- Jacob R.A., Spinazzi G.M., Simon V.A. et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? // Endocr Rev. — 2009. — Vol. 30, № 1. — P. 96-116.
- Juraschek S.P., Miller E.R., Gelber A.C. Effect of Oral Vitamin C Supplementation on Serum Uric Acid: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Arthritis Care Res (Hoboken). — 2011. — Vol. 63, № 9. — P. 1295-1306.
- Indyk H.E., Woollard D.C. Determination of orotic acid, uric acid, and creatinine in milk by liquid chromatography // JAOAC Int. — 2004. — Vol. 87, № 1. — P. 116-122.
- Kanbara A., Hakoda M., Seyama I. Urine alkalinization facilitates uric acid excretion // Nutr J. — 2010. — Vol. 9. — P. 45.
- Kaya M., Moriaki Y., Ka T. et al. Plasma concentrations and urinary excretion of purine bases (uric acid, hypoxanthine, and xanthine) and oxypurinol after rigorous exercise // Metabolism. — 2006. — Vol. 55, № 1. — P. 103-107.
- Keith R.M., Katie M.C. Consumption of 100% Tart Cherry Juice Reduces Serum Urate in Overweight and Obese Adults // Curr Dev Nutr. — 2019. — Vol. 3, № 5. — P. 11.
- Kelley D.S., Rasooly R., Jacob R.A. et al. Consumption of Bing sweet cherries lowers circulating concentrations of inflammation markers in healthy men and women // J Nutr. — 2006. — Vol. 136, № 4. — P. 981-986.
- Kiyohara C., Kono S., Honjo S., et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males // Br J Nutr. — 1999. — Vol. 82. — P. 125-130.
- Kontogianni M.D., Chrysoshoou C., Panagiotakos D.B. et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study // Scand J Rheumatol. — 2012. — Vol. 41, № 6. — P. 442-449.
- Kurajoh M., Ka T., Okuda C. et al. Effects of bovine milk ingestion on urinary excretion of uric acid // Int J Clin Pharmacol Ther. — 2011. — Vol. 49, № 6. — P. 366-370.
- Le M.T., Frye R.F., Rivard C.J. et al. Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects // Metabolism. — 2012. — Vol. 61, № 5. — P. 641-651.
- Lecoultre V., Egli L., Theytaz F. et al. Fructose-induced hyperuricemia is associated with a decreased renal uric acid excretion in humans // Diabetes Care. — 2013. — Vol. 36, № 9. — P. 149-159.
- Leyva F., Wingrove C.S., Godsland I.F. et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis // Metabolism. — 1998. — Vol. 47. — P. 657-662.
- Lyu L.C., Hsu C.Y., Yeh C.Y. et al. A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan // Am J Clin Nutr. — 2003. — Vol. 78, № 4. — P. 690-701.
- Martin K.R., Bopp J., Burrell L., Hook G. The effect of 100% tart cherry juice on serum uric acid levels, biomarkers of inflammation and cardiovascular disease risk factors // FASEB J. — 2011. — Vol. 25. — P. 3392.
- Meneses-Leon J., Denova-Gutiérrez E., Castañón-Robles S. et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study // BMC Public Health. — 2014. — Vol. 14. — P. 445.
- Messina M., Messina V.L., Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data // Asia Pac J Clin Nutr. — 2011. — Vol. 20, № 3. — P. 347-358.
- Moriaki Y., Ka T., Takahashi S. et al. Effect of beer ingestion on the plasma concentrations and urinary excretion

- of purine bases: one-month study // Nucleosides Nucleic Acids. — 2006. — Vol. 25, № 9-11. — P. 1083-1085.
- Mubarak A., Hodgson J.M., Considine M.J. et al. Supplementation of a high-fat diet with chlorogenic acid is associated with insulin resistance and hepatic lipid accumulation in mice // J Agric Food Chem. — 2013. — Vol. 61, № 18. — P. 4371-4378.
- Nakamura K., Sakurai M., Miura K. et al. Alcohol intake and the risk of hyperuricaemia: a 6-year prospective study in Japanese men. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. — 2012. — Vol. 22, № 11. — P. 989-996.
- Neogi T., Chen C., Chaisson C. et al. Drinking water can reduce the risk of recurrent gout attacks // Paper presented at: ACR Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 2009.
- Neogi T., Chen C., Niu J. et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study // Am J Med. — 2014. — Vol. 127, № 4. — P. 311-318.
- Nishimura T., Shimizu T., Mineo I. et al. Influence of daily drinking habits on ethanol-induced hyperuricemia // Metabolism. — 1994. — Vol. 43. — P. 745-748.
- Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment // Arthritis Res Ther. — 2006. — Vol. 8, № 1. — P. 1.
- Puig J.G., Fox I.H. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate // J Clin Invest. — 1984. — Vol. 74, № 3. — P. 936-941.
- Reungjui S., Roncal C.A., Sato W. et al. Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis // J Am Soc Nephrol. — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 125-134.
- Rho Y.H., Zhu Y., Choi H.K. The epidemiology of uric acid and fructose // Semin Nephrol. — 2001. — Vol. 31, № 5. — P. 410-419.
- Richette P., Bardin T. Gout // Lancet. — 2010. — Vol. 375, № 9711. — P. 318-328.
- Sanchez-Lozada L.G., Lanasa M.A., Cristobal-Garcia M. et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // Nephron Exp Nephrol. — 2012. — Vol. 121, № 3-4. — P. 71-78.
- Schlesinger N., Rabinowitz R., Schlesinger M. Pilot studies of cherry juice concentrate for gout flare prophylaxis // J Arthritis. — 2012. — Vol. 1. — P. 1-5.
- Schäufele T.G., Schlaich M.P., Delles C. et al. Impaired basal NO activity in patients with glomerular disease and the influence of oxidative stress // Kidney Int. — 2006. — Vol. 70. — P. 1177-1181.
- Simmonds H.A., Webster D.R., Becroft D.M., Potter C.F. Purine and pyrimidine metabolism in hereditary orotic aciduria: some unexpected effects of allopurinol // Eur J Clin Invest. — 1980. — Vol. 10, № 4. — P. 333-339.
- Snaith M. Gout and alcohol // Rheumatology. — 2004. — Vol. 43, № 10. — P. 1208-1209.
- Stamostergiou J., Theodoridis X., Ganochori V. et al. The role of the Mediterranean diet in hyperuricemia and gout // Mediterr J Rheumatol. — 2018. — Vol. 29, № 1. — P. 21-51.
- Stamp L.K., O'Donnell J.L., Frampton C. et al. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomised controlled trial // Arthritis Rheum. — 2013. — Vol. 65, № 6. — P. 1636-1642.
- Sun S.Z., Flickinger B.D., Patricia S. et al. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults // Nutr Metab (Lond). — 2010. — Vol. 7. — P. 16.
- Tanabe K., Tamura Y., Lanasa M.A. et al. Epicatechin limits renal injury by mitochondrial protection in cisplatin nephropathy // Am J Physiol Renal Physiol. — 2012. — Vol. 303, № 9. — P. 1264-1274.
- Villegas R., Xiang Y.B., Elasy T. et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. — 2012. — Vol. 22. — P. 409-416.
- Wang H., Nair M.G., Strasburg G.M. et al. Antioxidant polyphenols from tart cherries (Prunus cerasus) // J Agric Food Chem. — 1999. — Vol. 47, № 3. — P. 840-844.
- Wang D.D., Sievenpiper J.L., de Souza R.J. et al. The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials // J Nutr. — 2012. — Vol. 142, № 5. — P. 916-923.
- Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? // Free Radic Biol Med. — 2004. — Vol. 36, № 7. — P. 838-849.
- Williams P.T. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men // Am J Clin Nutr. — 2008. — Vol. 87, № 5. — P. 1480-1487.
- Yamamoto T., Moriaki Y., Ka T. et al. Effect of sauna bathing and beer ingestion on plasma concentrations of purine bases // Metabolism. — 2004. — Vol. 53, № 6. — P. 772-776.
- Yamamoto T., Moriaki Y., Ka T. et al. Effect of purine-free low-malt liquor (happo-shu) on the plasma concentrations and urinary excretion of purine bases and uridine — comparison between purine-free and regular happo-shu // Horm Metab Res. — 2004. — Vol. 36, № 4. — P. 231-237.
- Yamamoto T., Moriaki Y., Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid) // Clin Chim Acta. — 2005. — Vol. 356, № 1-2. — P. 35-57.
- Yamanaka H., Kawagoe Y., Taniguchi A. et al. Accelerated purine nucleotide degradation by anaerobic but not by aerobic ergometer muscle exercise // Metabolism. — 1992. — Vol. 41, № 4. — P. 364-369.
- Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study // The PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — P. 38123.
- Zhang Y., Neogi T., Chen C. et al. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks // Arthritis Rheum. — 2012. — Vol. 64, № 12. — P. 4004-4011.
- Zöllner N. Influence of various purines on uric acid metabolism // Bibl Nutr Dieta. — 1973. — Vol. 19. — P. 34-43.



# Атріовентрикулярні блокади: звертаємося до підручника

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д. мед. н., професора О.І. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Атріовентрикулярні блокади».

Атріовентрикулярними (АВ) блокадами називають часткове або повне порушення проведення імпульсів від передсердь до шлуночків. АВ-блокади є частим виявом серцевих хвороб, можуть призводити до гемодинамічно значущих брадіаритмій і бути підставою для імплантації постійного електрокардіостимулятора (ЕКС). Водночас вони нерідко виявляються випадково і у багатьох ситуаціях є варіантом норми.

## Етіологічні фактори та класифікація

Поширеність порушень АВ-провідності суттєво збільшується з віком. Наприклад, АВ-блокада III ступеня найчастіше виникає у пацієнтів віком понад 70 років з ішемічною хворобою серця (ІХС) та іншими його патологіями. Вроджена повна АВ-блокада трапляється приблизно в одному випадку на 20 тис. новонароджених. Водночас АВ-блокади I і II ступеня 1-го типу нерідко виявляються практично у здорових осіб молодого віку. Появу цих порушень провідності в пасивний період доби та їхнє зникнення на тлі фізичного навантаження вважають варіантом норми, що особливо характерно для молодих людей та осіб з ваготонією, зокрема спортсменів.

Етіологічні фактори АВ-блокад відрізняються у пацієнтів із гострими і хронічними АВ-блокадами. Основними причинами гострих АВ-блокад є інфаркт міокарда (ІМ), стан після кардіохірургічних втручань, інфекційний ендокардит, особливо при ураженні аортального клапана, міокардити різної етіології, абсцес у ділянці міжшлуночкової перегородки, надмірна чутливість АВ-вузла до ваготропних впливів (кашель, ковтання, пиття холодної рідини, інтубація трахеї), гіперкаліємія, гіпо- або гіпертиреоз, передозування серцевими глікозидами,  $\beta$ -адреноблокаторами, верапамілом, антиаритмічними засобами, як-то аміодарон або соталол.

Можливі причини хронічних АВ-блокад — стабільні форми ІХС, кардіоміопатії, перикардити, пухлини серця, дифузні хвороби сполучної тканини та обмінні порушення (склеродермія, амілоїдоз, саркоїдоз), склеродегенеративні ураження серця. Хронічні АВ-блокади можуть виникати також як ускладнення кардіохірургічних та інтервенційних втручань, наприклад радіочастотної катетерної абляції АВ-вузла або спиртової абляції міжшлуночкової перегородки. Розвитку хронічних порушень АВ-провідності нерідко передують інтермітентні АВ-блокади. В окремих випадках вони є наслідком дії потенційно зворотної причини і, подібно до гострих АВ-блокад, можуть зникати після її усунення (Розендорфф, 2007).

Особливе місце посідає хвороба Ле-негре — дегенеративне ураження провідної системи серця в пацієнтів молодого і середнього віку без ознак коронарного атеросклерозу, рубцевих змін міокарда, порушень ліпідного обміну та запалення. Крім того, описують хворобу Лева — прогресивний склероз і кальциноз фіброзного скелету та провідної системи серця (біфуркації пучка Гіса [ПГ] та обох його ніжок)

в осіб похилого віку без ознак коронарного атеросклерозу, рубцевих змін міокарда, порушень ліпідного обміну та запалення. При хворобі Фабрі, в основі якої лежить генетично детермінований дефіцит ферменту тригексозилцерамід-альфагалактозидази, АВ-блокада може поєднуватися з синдромом слабкості синусового вузла (бінодальна хвороба серця). Випадки сімейних АВ-блокад свідчать про їхню імовірну генетичну детермінованість. Вроджені АВ-блокади у багатьох випадках формуються як окрема патологія провідної системи, але інколи поєднуються із вродженими вадами серця (Кушаковський, 2004).

Класифікація АВ-блокад здійснюється за такими ознаками:

- **стійкість:** стійка, нестійка (транзиторна, інтермітентна, латентна);
- **ступінь:** I, II ступеня — 1-го типу (Мобітц 1), 2-го типу (Мобітц 2), з АВ-проведенням 2:1, субтотальна (високоступенева) і III ступеня (повна).
- **локалізація:** проксимальна на рівні міжвузлових трактів (міжвузлова) та на рівні АВ-вузла (вузлова), дистальна — в загальному стовбурі ПГ (інтрагісова) та на рівні ніжок ПГ (інфрагісова) і комбінована (на кількох рівнях) (Кушаковський, 2004).

## Методи верифікації діагнозу

У практично здорових осіб брадикардії та, зокрема, АВ-блокади нерідко виникають у пасивний період доби, не супроводжуються тривалими паузами і є безсимптомними. Водночас при стійкій брадикардії і гемодинамічно значущих паузах можуть розвиватися симптоми, пов'язані з церебральною гіперперфузією, такі як швидка втомлюваність, нездатність концентрувати увагу, апатія, зниження пам'яті, когнітивні розлади, задишка, посилення серцевої недостатності, погіршення переносимості фізичних навантажень. Епізодичне виникнення брадіаритмій може асоціюватися із втраченою свідомістю, передсинкопальними станами, запамороченням, порушеннями зору, а також раптовою задишкою, серцебиттям, загруднинним болем, не асоційованим із фізичним навантаженням (Жарінов та співавт., 2013).

У більшості випадків стійкої брадикардії для встановлення її причини достатньо зареєструвати звичайну електрокардіограму (ЕКГ). Залежно від частоти виникнення симптомів для верифікації епізодичних брадіаритмій можна обрати добовий контроль ЕКГ, моніторинг подій, телеметричне спостереження, використати

імплантовані петлеві реєстратори (табл. 1). В окремих ситуаціях застосовують масаж каротидного синуса, тилт-тест, навантажувальний тест на велоергометрі або тредмілі, атропінову пробу, електрофізіологічне дослідження (ЕФД).

Ендокардіальне ЕФД показане в ситуаціях, коли ймовірною причиною клінічних симптомів є блокада на рівні системи Гіса — Пуркінє, а також у пацієнтів із діагностованою раніше АВ-блокадою II або III ступеня, якщо клінічна симптоматика зберігається після імплантації ЕКС і як причина симптомів підозрюється інша аритмія. Доцільність ЕФД потрібно розглядати також у хворих з АВ-блокадою II або III ступеня, в яких інформація про рівень виникнення блокади або її механізм, а також про відповідь на фармакологічні або інші чинники може допомогти у виборі терапії та оцінці прогнозу. Крім того, ЕФД може бути показане пацієнтам із передчасними деполаризаціями АВ-з'єднання (АВ-екстрасистолія/парасистолія), які є вірогідною причиною розвитку АВ-блокади II і III ступеня («хибна» АВ-блокада). ЕФД не показане у випадках, коли встановлено чіткий зв'язок симптомів і змін ЕКГ, а також у безсимптомних хворих з інтермітентною АВ-блокадою, асоційованою зі сповільненням синусового ритму.

Під час ендокардіального ЕФД реєструють електрограму пучка Гіса (ЕПГ), що дозволяє визначити локалізацію АВ-блокади. ЕПГ містить такі спайки: А — потенціал нижнього відділу правого передсердя, Н — потенціал ПГ, V — потенціал шлуночків (рис. 1).

Інтервал РА вимірюється від початку зубця Р на поверхневій ЕКГ до початку хвилі А на ЕПГ і відображає час проходження імпульсу від синусового вузла до нижнього відділу правого передсердя. Інтервал РА в нормі становить 15–50 мс. Інтервал АН відповідає часу, протягом якого імпульс проводиться від нижнього відділу правого передсердя через АВ-вузол до ПГ. У нормі інтервал АН (час АВ-вузлового проведення) складає 50–130 мс. Осциляція V на ЕПГ відображає збудження шлуночків, а інтервал HV — час проведення імпульсу по системі Гіса — Пуркінє. В нормі інтервал HV триває 35–55 мс. Розщеплення Н-потенціалу на дві спайки ( $H_1$  і  $H_2$ ) та збільшення його тривалості понад 20 мс відображає наявність стовбурової АВ-блокади (Гришкін, 2000).

ЕФД дозволяє також визначити точку Венкебаха 130–180 — частоту стимуляції,



О.І. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

при якій виникає АВ-блокада II ступеня 1-го типу. Нормальний діапазон цього показника — 130–200 імпульсів за хвилину. Функціональний стан АВ-з'єднання характеризує також тривалість його ефективного рефрактерного періоду, який у нормі становить 260–340 мс.

## АВ-блокада I ступеня

При АВ-блокаді I ступеня на ЕКГ реєструють збільшення тривалості інтервалу PQ (PR)  $>0,20$  с при частоті серцевих скорочень (ЧСС) понад 60 за хвилину та  $>0,21$  с при ЧСС менш ніж 60 за хвилину. У пацієнтів із тривалістю комплексу QRS  $<0,12$  с АВ-блокада I ступеня переважно локалізується на рівні АВ-вузла. У хворих, в яких тривалість шлуночкового комплексу становить  $\geq 0,12$  с, АВ-блокада I ступеня здебільшого формується на рівні ніжок ПГ, рідше — в АВ-вузлі або на рівні стовбура ПГ, в окремих випадках — одночасно на проксимальному і дистальному рівнях. Зміни ЕКГ залежать від рівня АВ-блокади. При проксимальних АВ-блокадах реєструється подовження інтервалу PQ (до 0,28–0,50 с, інколи — більше тривалості інтервалу RR) у поєднанні з комплексами QRS суправентрикулярної форми (рис. 2). На ЕПГ виявляється подовження інтервалу АН  $>130$  мс. Водночас при дистальному варіанті АВ-блокади I ступеня подовження інтервалу PQ переважно менш виражене.

Інколи в пацієнтів із вузловою АВ-блокадою I ступеня можна виявити раптові зміни тривалості інтервалу PR більш ніж на 0,08 с. Появу цього феномена пояснюють подовженням дисоціацією АВ-вузла на повільний і швидкий канали — з різними рефрактерними періодами і швидкостями проведення імпульсів. Такі хворі схильні до виникнення АВ-вузлової реципрокної тахікардії.

При локалізації блокади в загальному стовбурі ПГ тривалість інтервалу PQ переважно не перевищує 0,28–0,30 с. Комплекс QRS дещо деформований, триває 0,10–0,11 с, але зберігає суправентрикулярну форму. На ЕПГ реєструються дві осциляції  $H_1$  і  $H_2$ , розділені проміжком  $\geq 30$  мс (розщеплення Н), чи одна поліфазна осциляція Н.

Якщо блокада формується на рівні системи Гіса — Пуркінє, комплекси QRS розширені до  $\geq 0,12$  с і мають форму блокади однієї з ніжок ПГ або двопучкової блокади. Такі блокади визначаються як неповні трифасцикулярні (рис. 3).

Табл. 1. Методи діагностики брадіаритмій залежно від частоти появи клінічних симптомів

| Частота симптомів            | Методи діагностики                                                                |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Щоденно                      | 24-годинне холтерівське моніторування, телеметричне спостереження у стаціонарі    |
| Кожні 2–3 дні                | 48–72 годинне холтерівське моніторування, телеметричне спостереження у стаціонарі |
| Один раз на тиждень          | Холтерівське моніторування або моніторинг подій протягом 7 діб                    |
| Один раз на місяць           | Моніторинг подій протягом 14–30 діб                                               |
| Рідше ніж один раз на місяць | Імплантація петлевого реєстратора ЕКГ                                             |

Примітка: Адаптовано за ESC Guidelines, 2013.



На ЕПГ інтервал АН у межах норми, а тривалість HV становить  $>55$  мс (Гришкін, 2000). Проксимальна АВ-блокада I ступеня переважно характеризується сприятливим перебігом. Функціональна (вагусна) форма АВ-блокади нерідко трапляється у спортсменів і молодих людей зі схильністю до ваготонії та синусової брадикардії. У таких випадках тривалість інтервалу PR нормалізується при фізичному навантаженні або після внутрішньовенного введення атропіну сульфату. Якщо проксимальна АВ-блокада I ступеня є виявом гострої хвороби серця (наприклад, ІМ або міокардиту), то надалі може зникати, зберігатися або переходити у тяжчі порушення АВ-провідності. Предиктором виникнення небезпечних брадіаритмій є АВ-блокада I ступеня на дистальному рівні (рис. 4).

У разі суттєвого збільшення тривалості інтервалу PQ (інколи до 1 с) зубець Р може нашаровуватися на зубець Т або навіть сегмент ST попереднього комплексу (див. рис. 2). Ситуацію, при якій тривалість інтервалу PQ є більшою, ніж серцевого циклу (інтервал RR), визначають терміном «перестрибуючий» зубець Р. Значне подовження інтервалу PQ може зумовлювати надто ранню (при закритих АВ-клапанах) і, отже, гемодинамічно неефективну систолу передсердь, зменшення тривалості періоду діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ) та підвищення тиску заклинювання в легневих капілярах.

При ехокардіографічному дослідженні в таких пацієнтів на тлі нормальної ЧСС реєструють злиття хвиль Е та А трансмітрального потоку й діастолічну мітральну регургітацію (Трешкур, Бернгард, 2009). Для відновлення оптимального внеску передсердній систоли в наповнення ЛШ у пацієнтів із серцевою недостатністю та АВ-блокадою I ступеня (інтервал PR  $>0,30$  с) може бути виправданою імплантація двокамерного ЕКС.

У деяких неконтрольованих дослідженнях скорочення тривалості АВ-затримки шляхом імплантації двокамерного ЕКС дозволяло зменшити симптоми та покращити якість життя хворих. Очевидно, такий ефект пов'язаний із поліпшенням наповнення ЛШ. Але імплантація двокамерного ЕКС може мати також негативні наслідки з огляду на те, що постійна стимуляція правого шлуночка іноді сприяє виникненню дисфункції ЛШ. Таким чином, є підстави для превентивної бівен-трикулярної стимуляції (ресинхронізаційної терапії). Втім на цей час бракує переконливих доказів на користь її здійснення в пацієнтів із вузькими комплексами QRS і збереженою функцією ЛШ.

АВ-блокада I ступеня інколи поєднується із внутрішньопередсердною блокадою I ступеня (міжвузлова АВ-блокада I ступеня). Її можна запідозрити тоді, коли інтервал PR  $>0,20$  с, а зубець Р розширений (тривалість  $>0,11$  с), розщеплений, згладжений. Критерій підтвердження діагнозу — подовження тривалості інтервалу RA на ЕПГ  $>50$  мс. Внутрішньопередсердна блокада може сприяти виникненню фібриляції/тріпотіння передсердь або передсердних тахікардій.

#### АВ-блокада II ступеня 1-го типу

АВ-блокада II ступеня 1-го типу (Мобітц 1, із періодикою Венкебаха) характеризується поступовим подовженням інтервалу PQ (PR) до моменту, коли після чергового зубця Р не реєструється комплекс QRS. Цей вид АВ-блокади може спостерігатися при нормальній частоті ритму в передсердях, синусовій аритмії, тахі- та брадіаритміях.

Час антероградного проведення передсердних імпульсів до шлуночків поступово збільшується з наступним випадінням одного, рідше — двох підряд шлуночкових комплексів і формуванням паузи. Одразу після неї реєструється найкоротший інтервал PQ, який далі поступово подовжується. Формула комплексів QRS, а також імовірність блокування двох і більше підряд шлуночкових імпульсів залежать від рівня АВ-блокади. Переважно АВ-блокада II ступеня 1-го типу формується на рівні АВ-вузла, набагато рідше — стовбура або ніжок ПГ.

Найбільший приріст (інкремент) тривалості інтервалу PQ реєструється спочатку, а найменший — у кінці періодики. Вказане зменшення приросту часу АВ-проведення імпульсів призводить також до поступового вкорочення інтервалу RR у міру наближення до подовженої паузи. Таким чином, найкоротший інтервал RR розташований перед подовженою паузою із зубцем Р без комплексу QRS, а тривалість паузи між двома шлуночковими комплексами в момент виникнення АВ-блокади менша, ніж двох попередніх серцевих циклів (рис. 5). Водночас тривалість першого після паузи інтервалу RR є більшою, ніж інтервалу RR, що передував паузі.

При тривалих періодиках Венкебаха, що містять більше ніж 6-7 передсердних комплексів, типова послідовність змін тривалості інтервалів PQ і RR може порушуватися. Постійність інтервалів PQ у кількох послідовних комплексах, а також поступове подовження, а не вкорочення, інтервалу RR дає підстави вважати таку періодіку атиповою. Варіантом атипової періодики Венкебаха є брадикалена вузлова періодика, яка характеризується прогресивним подовженням інтервалів PQ у відповідь на збільшення тривалості інтервалу PP та, з іншого боку, зменшення їхньої тривалості за прискорення ритму передсердь.

Коли це можливо, в ЕКГ-висновках вказують співвідношення кількості імпульсів у передсердях та імпульсів, проведених до шлуночків. Наприклад, у разі співвідношення 6:5 із шести імпульсів п'ять проводяться до шлуночків, а один блокується (рис. 6).

На ЕПГ при вузловій АВ-блокаді II ступеня 1-го типу спостерігається подовження інтервалів АН, блокованою виявляється остання в періодіції хвиля А, за якою немає осциляції Н. При стовбуровій АВ-блокаді II ступеня 1-го типу, яка трапляється рідко, на ЕПГ реєструється приріст проміжку між осциляціями Н<sub>1</sub> і Н<sub>2</sub>, із випадінням у кінці періодики осциляції Н<sub>2</sub>. При цьому ЕКГ-ознаки стовбурової періодики можуть бути такими самими, як і при вузловій (зі збереженням вузьких комплексів QRS).

Формування періодики Венкебаха в ділянці ніжок ПГ виявляється прогресивним подовженням інтервалу HV до моменту випадіння хвилі V. Прирости вказаних інтервалів невеликі порівняно з такими при АВ-вузлових періодиках. Комплекси QRS зазвичай мають вигляд повної блокади однієї з ніжок ПГ, або двопучкової блокади (ПНПГ та однієї з гілок ЛНПГ). Таким чином, періодика формується у незаблокованій ніжці. Момент блокування зубця Р відповідає повній двосторонній блокаді ніжок ПГ (Гришкін, 2000).

Питання щодо доцільності імплантації ЕКС при АВ-блокаді II ступеня 1-го типу залишається суперечливим. Винятком є випадки клінічно значущої АВ-блокади, або АВ-блокади з порушенням проведення імпульсу на рівні або нижче ПГ

за даними ЕФД. Утім зв'язок симптомів з АВ-блокадою, яка супроводжується відносно нетривалими паузами, інколи довести проблематично. З іншого боку, збільшення тривалості комплексу QRS є предиктором формування повної АВ-блокади.

#### АВ-блокада II ступеня 2-го типу

АВ-блокада II ступеня 2-го типу (Мобітц 2) характеризується раптовим випадінням комплексу QRS унаслідок блокування чергового передсердного імпульсу без попереднього подовження інтервалу PQ. АВ-блокада II ступеня 2-го типу формується дистально: у двох третинах випадків — у ніжках ПГ, у третини — в нижній частині загального стовбура ПГ. Цей вид блокади швидко прогресує у високоступеневі та повні АВ-блокади.

Інтервал PQ може бути нормальної тривалості ( $\leq 0,20$  с) або помірно подовженим ( $<0,30$  с). У разі локалізації блокади у стовбурі ПГ комплекс QRS може зберігати суправентрикулярну форму. Але значно частіше спостерігаються порушення внутрішньошлуночкової провідності з графікою блокади правої або лівої ніжки ПГ.

При АВ-блокаді II ступеня 2-го типу інтервали PP постійні або помірно змінні (за синусової аритмії). Інтервали PQ у всіх проведених комплексах однакові. Після блокування чергового передсердного імпульсу виникає подовжений інтервал RR, тривалість якого дорівнює або дещо коротша від подвоєного інтервалу RR, що передував паузі. Зазвичай інтервали PQ перед/після паузи однакові (рис. 7).

Якщо блокування передсердного імпульсу повторюється через певну кількість серцевих циклів, можна встановити співвідношення кількості імпульсів, генерованих у передсердях і проведених до шлуночків.

При стовбуровій блокаді 2-го типу на ЕПГ реєструється постійне розщеплення потенціалу Н на дві осциляції Н<sub>1</sub> і Н<sub>2</sub>, відділені одна від одної постійним інтервалом Н<sub>1</sub>Н<sub>2</sub>. Проведення імпульсу раптово переривається, і зберігається лише осциляція Н<sub>1</sub> (без Н<sub>2</sub> і V). При двобічній блокаді ніжок реєструють постійні інтервали HV із раптовим випадінням у черговому комплексі хвилі V. При цьому в проведених комплексах може спостерігатися розщеплення потенціалу Н, тобто додатково наявна затримка проведення імпульсу на рівні ПГ.

Наголосимо, що АВ-блокада II ступеня 2-го типу трапляється значно рідше, ніж 1-го, і в багатьох випадках спостерігається її гіпердіагностика. Хибні АВ-блокади II ступеня 2-го типу (так званий псевдо-Мобітц 2) трапляються в різних ситуаціях:

1. Раптове (гостре) підвищення тонулу блукаючого нерва. При цьому спостерігається припинення проведення одного чи кількох послідовних передсердних імпульсів без подовження інтервалу PQ. Сповільнення синусового ритму, про яке свідчить збільшення тривалості інтервалу PP, вказує на вагусний характер цієї блокади.

2. Тривалі АВ-вузлові періодики при АВ-блокаді II ступеня 1-го типу, коли приріст інтервалу PQ настільки незначний, що можна помилково діагностувати АВ-блокаду 2-го типу. Чим триваліша періодика, тим менш виражений приріст інтервалу PQ. Для правильної діагностики типу АВ-блокади потрібно порівняти тривалість інтервалу PQ перед/після паузи. Якщо інтервал PQ після паузи коротший від тих, які передували її виникненню, це може свідчити про наявність АВ-блокади 1-го типу, а інколи — вислизаючого

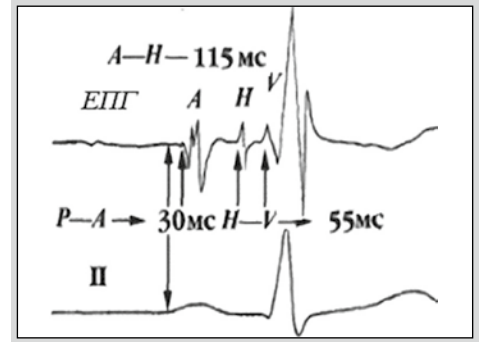


Рис. 1. Електрограма пучка Гіса



Рис. 2. Вузлова АВ-блокада I ступеня, тривалість інтервалу PQ – 0,52 с



Рис. 3. Неповна трифасцикулярна блокада: АВ-блокада I ступеня (тривалість інтервалу PQ – 0,26 с), повна блокада лівої ніжки ПГ



Рис. 4. Перехід дистальної АВ-блокади II ступеня з періодикою Венкебаха в АВ-блокаду 2:1, після цього – у повну АВ-блокаду



Рис. 5. АВ-блокада II ступеня 1-го типу із проведенням 4:3

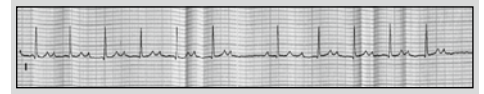


Рис. 6. АВ-блокада II ступеня 1-го типу із проведенням 6:5

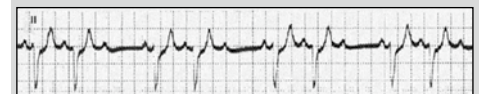


Рис. 7. АВ-блокада II ступеня 2-го типу із проведенням 3:2

комплексу з АВ-з'єднання зі спорадичною АВ-дисоціацією.

3. Приховані АВ-вузлові або стовбурові екстрасистолі/парасистолі. У цьому разі позачерговий імпульс (екстра- чи парасистола) може виявитися заблокованим в антеро- і ретроградному напрямках. Хоча екстрасистолі не видно на ЕКГ, при проходженні через певну частину АВ-з'єднання вона викликає розрядку його клітин. АВ-вузол, який перебуває у стані рефрактерності, не здатний провести наступний синусовий імпульс, що створює помилкове уявлення про АВ-блокаду II ступеня 2-го типу.

У деяких хворих поступове подовження інтервалу HV компенсується вкороченням інтервалу АН зі збереженням постійного інтервалу PR. За цих умов випадіння в періодіції одного шлуночкового комплексу сприйматиметься як вияв блокади 2-го типу, хоча насправді це періодика Венкебаха у системі Гіса — Пуркінє. Тому для уточнення АВ-блокади II ступеня 2-го типу реєструють ЕПГ, особливо коли комплекси QRS суправентрикулярної форми (навіть за відсутності клінічної симптоматики). Внутрішньосерцеве ЕФД допомагає також діагностувати приховані АВ-вузлові та стовбурові екстрасистолі/парасистолі, які імітують АВ-блокаду 2-го типу, та може бути корисним у деяких інших складних випадках.

Продовження на наступній стор.



Початок на стор. 34

## АВ-блокада II ступеня із проведенням 2:1

Окремо виділяють АВ-блокаду II ступеня із проведенням 2:1, яка не може бути чітко віднесена до 1-го або 2-го типу (рис. 8). Найчастіше блокада формується на дистальному рівні, рідше — на рівні АВ-вузла. Цей вид блокади реєструють не лише при синусовому ритмі. За передсердної тахікардії та тріпотіння передсердь АВ-проведення 2:1 може відображати фізіологічне блокування проведення імпульсу в АВ-вузлі. Розширений комплекс QRS до  $\geq 0,12$  с свідчить на користь дистальної блокади на рівні ніжок ПГ (рис. 9). Такий вид АВ-блокади прирівнюють до 2-го типу. При цьому поєднання епізодів АВ-блокади 2:1 із періодиками Венкебаха та комплексами QRS суправентрикулярної форми свідчить про найбільшу ймовірність порушення провідності на рівні АВ-вузла (рис. 10). Такий варіант АВ-блокади характеризується сприятливішим перебігом і прогнозом порівняно з дистальним варіантом (Жарінов та співавт., 2013).

Для визначення рівня АВ-блокади II ступеня 2:1 із суправентрикулярною формою комплексу QRS застосовують проби з фізичним навантаженням, атропінову пробу, масаж каротидного синуса, пробу Вальсальви. При атропіновій пробі у разі проксимальної АВ-блокади відзначають її зменшення (трансформація проведення у співвідношення 3:2, 4:3) або навіть зникнення. Водночас при стовбуровій блокаді фізичне навантаження або введення атропіну можуть навіть посилювати порушення провідності: призводити до АВ-блокади 3:1, субтотальної, збільшення тривалості пауз, виникнення вислизючих комплексів. З іншого боку, масаж каротидного синуса через підвищення тону блукаючого нерва призводить до збільшення виразності вузлової АВ-блокади, тоді як провідність у стовбурі може навіть «покріпитися» внаслідок зниження частоти синусових імпульсів.

При АВ-блокаді II ступеня 2:1 із вузькими комплексами QRS у момент вузлового блокування на ЕПГ немає хвиль Н і V. Вузлові АВ-блокади 2:1 розглядаються як варіант блокади 1-го типу і зазвичай характеризуються сприятливим прогнозом. Стовбурова АВ-блокада 2:1 із вузькими комплексами QRS нагадує таку саму АВ-вузлову блокаду і розпізнається переважно на ЕПГ. У проведених комплексах реєструється розщеплення потенціалу пучка Гіса на дві осциляції  $H_1$  та  $H_2$  із постійним інтервалом між ними; у блокованих комплексах зберігаються лише осциляції  $H_1$  (немає  $H_2$  і V). Стовбурові блокади варто розглядати як варіант блокади 2-го типу незалежно від форми комплексів QRS.

## Субтотальна АВ-блокада II ступеня

Характерною рисою субтотальної (високоступеневої, багаторазової, прогресивної, інтермітивної повної) АВ-блокади II ступеня є відсутність кількох підряд шлуночкових комплексів (співвідношення Р і QRS 4:1; 5:1 та більше). Розрізняють субтотальну АВ-блокаду з вислизючими комплексами або ритмами з АВ-вузла чи системи Гіса — Пуркінє (рис. 11). Частота шлуночкових скорочень у таких випадках переважно відповідає фізіологічній частоті розрядів центру автоматизму II-III порядку, інтервали RR однакові, чіткого зв'язку між зубцями Р і комплексами QRS немає, що відповідає картині повної АВ-блокади. Але, на відміну від повної АВ-блокади, на ЕКГ можна знайти проведені шлуночкові комплекси із зубцями Р перед ними, які з'являються передчасно щодо замісного ритму. У разі дисфункції центру

автоматизму II-III порядку можлива поява епізодів асистолії шлуночків (рис. 12) з відповідною клінічною картиною. При субтотальній АВ-блокаді частота скорочень шлуночків може бути навіть меншою, ніж при повній (Трешкур, Бернгард, 2009).

ЕФД здійснюють у хворих, в яких високоступенева АВ-блокада поєднується з широкими комплексами QRS. У пацієнтів із вузькими комплексами QRS потреба в ЕФД виникає, коли частота шлуночкового ритму не перевищує 40 за хвилину і не збільшується після фізичного навантаження або при введенні атропіну сульфату (Surawicz, Knilans, 2001). АВ-блокади II ступеня 2-го типу та високоступенева нерідко раптово трансформуються у повну АВ-блокаду. Незалежно від симптомів, АВ-блокади II ступеня 2-го типу і високоступенева АВ-блокада завжди розглядаються як ознаки патології та вважаються обов'язковими показаннями для імплантації постійного ЕКС.

## АВ-блокада III ступеня

Причинами раптового виникнення повної АВ-блокади можуть бути гострий ІМ, міокардити, дигіталісна інтоксикація, ваготнонічні рефлексії. Серед хронічних АВ-блокад III ступеня виділяють вроджені (1:20 тис. пологів) та набуті (200 на 1 млн осіб). Причини хронічної повної АВ-блокади: міокардити, «колагенози» з фіброзним переродженням спеціалізованих клітин АВ-вузла, ІМ, кардіохірургічні втручання з незворотним пошкодженням АВ-вузла, інфекційний ендокардит, ідіопатичний кальциноз АВ-вузла, саркоїдоз, сифіліс, проростання сполучної тканини в ділянку АВ-вузла після променевої терапії, хвороби Ленегре та Лева. Найчастіше повна АВ-блокада формується на дистальному рівні (ніжки або стовбур ПГ), рідше — на рівні АВ-вузла.

При повній АВ-блокаді проведення імпульсів від передсердь до шлуночків неможливе. На ЕКГ реєструються зубці Р синусового або ектопічного походження, не пов'язані зі шлуночковими комплексами. Їхня частота вища, ніж така ритму шлуночків. Інтервали RR рівні, а PP — також приблизно однакові. При цьому інтервали PP, в яких містяться комплекси QRS, коротші, ніж без комплексу QRS (рис. 13). Вказаний феномен називають вентрикулофазною синусовою аритмією, або синдромом Ерлангера. Він може спостерігатися також при АВ-блокаді II ступеня 2:1 та високоступеневої АВ-блокаді (Хан, 1999).

Форма комплексів QRS та частота ритму шлуночків при повній АВ-блокаді залежать від її рівня та локалізації джерела автоматизму для шлуночків. При проксимальній

формі АВ-блокади водієм ритму для шлуночків є АВ-вузол, комплекси QRS суправентрикулярної форми із ЧСС 40-60 за хвилину (рис. 14). При дистальній формі повної АВ-блокади з її локалізацією в ділянці стовбура ПГ форма комплексів QRS може залишатися суправентрикулярною, а ЧСС становить 35-45 за хвилину (рис. 15), причому вона не змінюється після введення атропіну або при фізичному навантаженні.

Якщо повна АВ-блокада локалізується в ніжках ПГ, комплекси QRS мають графіку двопучкової блокади, із ЧСС 40 і менше за хвилину (рис. 16).

На ЕПГ при проксимальній АВ-блокаді III ступеня реєструються хвилі А та не пов'язані з ними комплекси HV із часом проведення імпульсу за системою Гіса — Пуркінє в межах норми (55 мс). Ці ознаки свідчать про те, що блокада локалізується у проксимальній частині АВ-вузла, а імпульси генеруються в його дистальній частині.

Якщо АВ-блокада III ступеня формується нижче від загального стовбура ПГ, на ЕПГ реєструється хвиля V без передування осциляції Н, синусові імпульси проводяться через АВ-вузол з утворенням комплексів АН.

При АВ-блокаді III ступеня, незалежно від наявності симптомів, показана імплантація ЕКС для профілактики виникнення синкопальних станів та поліпшення виживання хворих (табл. 2). Наголосимо, що при збереженому синусовому ритмі методом вибору є двокамерна ЕКС (режим DDD), яка дає змогу уникнути синдрому ЕКС та покращити якість життя пацієнтів. Водночас імплантація ЕКС не показана, коли набута АВ-блокада є наслідком зворотних причин (ESC Guidelines, 2013).

Переважа двокамерної електростимуляції над однокамерною зумовлена покращанням переносимості фізичного навантаження та зниженням ризику синдрому ЕКС. З іншого боку, немає доказів переваг двокамерної ЕКС щодо виживання. У пацієнтів з АВ-блокадою II-III ступеня за наявності симптомів серцевої недостатності II-III функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) зі зниженою фракцією викиду ЛШ ( $\leq 35\%$ ) та очікуванням високим відсотком правшлуночкової стимуляції може бути показана серцева ресинхронізаційна терапія (Toff et al., 2005).

Поєднання повної АВ-блокади з фібриляцією або тріпотінням передсердь позначають терміном «синдром Фредеріка». Його можливі варіанти: поєднання фібриляції/тріпотіння передсердь із ритмом АВ-з'єднання або ідіовентрикулярним ритмом (рис. 17, 18).

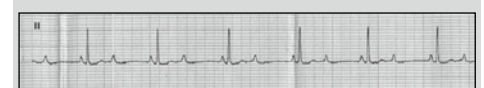


Рис. 8. АВ-блокада II ступеня із проведенням 2:1, швидкість запису — 25 мм/с



Рис. 9. Дистальна АВ-блокада II ступеня із проведенням 2:1, швидкість запису — 25 мм/с

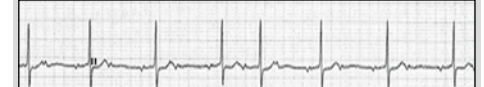


Рис. 10. АВ-блокада II ступеня 1-го типу із проведенням 3:2 і 2:1, швидкість запису — 25 мм/с



Рис. 11. Субтотальна АВ-блокада II ступеня із проведенням 4:1 з вислизючими комплексами з АВ-з'єднання

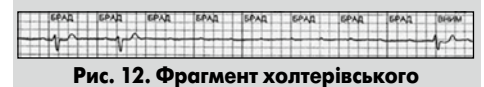


Рис. 12. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: субтотальна АВ-блокада II ступеня без вислизючих комплексів із центрів автоматизму II-III порядку

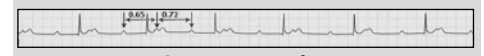


Рис. 13. Повна АВ-блокада: вентрикулофазна синусова аритмія, швидкість запису — 25 мм/с

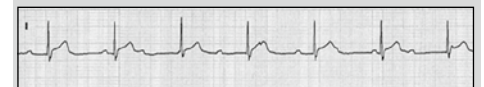


Рис. 14. Повна проксимальна АВ-блокада: ритм для шлуночків з АВ-з'єднання з частотою 47/хв, швидкість запису — 25 мм/с

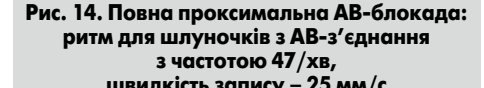


Рис. 15. Повна АВ-блокада, ймовірно, на рівні стовбура ПГ із частотою скорочень шлуночків 37 за хвилину, швидкість запису — 25 мм/с

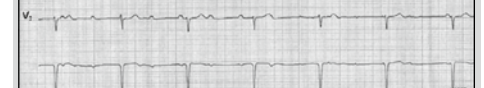


Рис. 16. Повна дистальна АВ-блокада, ритм для шлуночків ідіовентрикулярний із частотою 34 за хвилину

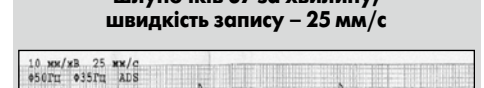


Рис. 17. Синдром Фредеріка: фібриляція передсердь, повна дистальна АВ-блокада з ідіовентрикулярним ритмом для шлуночків із частотою 33 за хвилину

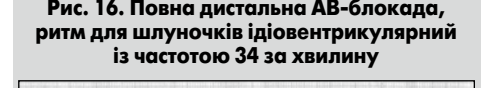


Рис. 18. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: синдром Фредеріка, тріпотіння передсердь, повна дистальна АВ-блокада з ідіовентрикулярним ритмом для шлуночків із частотою 29 за хвилину

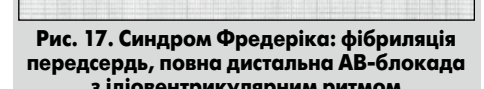


Рис. 19. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: інтермітивний синдром Фредеріка

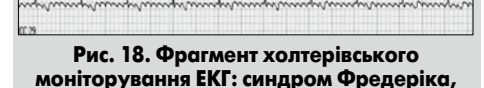


Рис. 20. Гострий нижній ІМ: повна проксимальна АВ-блокада, ритм АВ-з'єднання для шлуночків із частотою 50 за хвилину

Табл. 2. Показання до імплантації ЕКС у пацієнтів з АВ-блокадою

| Рекомендації                                                                                                                                                                                  | Клас рекомендацій | Рівень доказовості |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Електростимуляція показана пацієнтам з АВ-блокадою III ступеня чи II ступеня 2-го типу незалежно від наявності симптомів                                                                      | I                 | C                  |
| Електростимуляція показана у пацієнтів з інтермітивною/пароксизмальною АВ-блокадою III чи II ступеня                                                                                          | I                 | C                  |
| Електростимуляція повинна розглядатися у пацієнтів з АВ-блокадою II ступеня 1-го типу, що викликає появу симптомів чи розташована на рівні пучка Гіса або нижче за даними ЕФД                 | IIa               | C                  |
| У пацієнтів з АВ-блокадою I ступеня і виразним збільшенням тривалості інтервалу PR ( $>0,30$ с), яка асоціюється з гемодинамічними розладами, необхідно розглядати можливість імплантації ЕКС | IIa               | C                  |
| Електростимуляцію слід розглядати у пацієнтів із синкопальними станами в анамнезі та задокументованими безсимптомними паузами $\geq 6$ с внаслідок АВ-блокади                                 | IIa               | C                  |
| Постійна електростимуляція не показана пацієнтам з АВ-блокадою, зумовленою зворотною причиною                                                                                                 | III               | C                  |

Примітка: Адаптовано за ESC Guidelines, 2013.



Крім того, інколи спостерігають інтер-мівний синдром Фредеріка (рис. 19). Прогноз у таких пацієнтів погіршується, коли наявні паузи тривалістю більше ніж три секунди. Цей стан потребує обгово-рення доцільності імплантації ЕКС, при-чому хворим переважно показана одно-камерна шлуночкова ЕКС із частотною адаптацією (режим VVIR).

Частотно-адаптивна електростимуля-ція асоційована із кращою толерантністю до фізичного навантаження, зменшенням задишки, серцебиття, поліпшенням якості життя порівняно зі стимуляцією з фіксо-ваною частотою. Мінімальну частоту сти-муляції програмують на вищому рівні (на-приклад, 70 імпульсів за хвилину), ніж при синусовому ритмі, у спробі компенсува-ти відсутність активного передсердного наповнення, а максимальну частоту об-межують 110-120 імпульсів за хвилину, що особливо доречно в пацієнтів з ІХС.

АВ-блокади при окремих хворобах і станах

АВ-блокади є одним із поширених ускладнень гострого ІМ (рис. 20). Частота виникнення хронічних АВ-блокад на тлі ІМ з елевацією сегмента ST останнім часом зменшилася завдяки використанню тромболітичної терапії та черезшкірних реваскуляризаційних втручань. АВ-бло-када високого ступеня, пов'язана з ІМ нижньої локалізації, переважно формуєть-ся вище від ПГ (на рівні АВ-вузла), тоді як асоційована з ІМ передньої локаліза-ції – нижче від АВ-вузла. АВ-блокада, яка є ускладненням гострого ІМ, здебільшого проходить спонтанно протягом 2-7 днів, і лише приблизно в кожному десятому випадку потрібна імплантація постійно-го водія ритму. Виникнення АВ-блокад асоційоване зі збільшенням смертності

| Табл. 3. Показання до постійної кардіостимуляції у дітей із вродженими та післяопераційними АВ-блокадами                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| Рекомендації                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Клас рекомендацій | Рівень доказовості |
| Постійна кардіостимуляція показана при вродженій АВ-блокаді III ступеня або високоступеневій АВ-блокаді II ступеня у пацієнтів із симптомами та безсимптомних хворих із факторами ризику, як-то систолічна дисфункція міокарда, подовження інтервалу QT, складні шлуночкові порушення ритму, вислизаючі ідіовентрикулярні комплекси, частота шлуночкового ритму <50 за хвилину, шлуночкові паузи, що перевищують утричі довжину циклу основного ритму | I                 | C                  |
| Постійна кардіостимуляція показана при післяопераційній АВ-блокаді III ступеня і високоступеневій АВ-блокаді II ступеня, якщо вони зберігаються протягом 10 днів після операції                                                                                                                                                                                                                                                                       | I                 | C                  |
| Постійна кардіостимуляція повинна розглядатися, якщо зберігається безсимптомна післяопераційна двопучкова блокада (з/без подовження інтервалу PR), асоційована із транзиторною повною АВ-блокадою                                                                                                                                                                                                                                                     | IIa               | C                  |
| Постійну кардіостимуляцію доцільно розглядати у безсимптомних пацієнтів із вродженою високоступеневою АВ-блокадою II ступеня або АВ-блокадою III ступеня незалежно від вказаних факторів ризику                                                                                                                                                                                                                                                       | IIb               | C                  |
| Примітка: Адаптовано за ESC Guidelines, 2013.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                    |

протягом 30 діб після ІМ порівняно з па-цієнтами із нормальним АВ-проведенням. Особливо суттєвим є погіршення прогнозу виживання осіб з ІМ передньої локаліза-ції, ускладненим АВ-блокадою, незалежно від застосування постійної електрокарді-остимуляції. Очевидно, це зумовлено ча-стою наявністю серцевої недостатності та виразної систолічної дисфункції ЛШ.

При гострому ІМ постійна кардіостиму-ляція показана тоді, коли АВ-блокада стає незворотною (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). Водночас постійна кардіо-стимуляція не показана пацієнтам з АВ-бло-кадою II або III ступеня, яка виникала в гострій стадії хвороби, але надалі зникла (клас рекомендацій III, рівень доказовості B).

Постійна кардіостимуляція показана також при високоступеневій АВ-блока-ді або такій III ступеня після кардіохі-рургічних операцій або транскатетерної імплантації аортального клапана, після періоду клінічного спостереження про-тягом 10 днів, для заперечення можливих транзиторних порушень провідності. Про-те у разі повної АВ-блокади з повільним вислизаючим ритмом та низькою ймовір-ністю зникнення порушень провідності цей період можна скоротити (клас реко-мендацій I, рівень доказовості C).

Певні особливості має також ведення пацієнтів із вродженими АВ-блокадами та після кардіохірургічної корекції вродже-них вад серця. Згідно з європейськими

рекомендаціями, пацієнтам із вродже-ною АВ-блокадою III ступеня або висо-коступеневою АВ-блокадою II ступеня показана імплантація ЕКС за наявності симптомів, зумовлених брадіаритмією, або чинників ризику (табл. 3). З іншого боку, існує певна невизначеність щодо постійної кардіостимуляції в безсимптом-них пацієнтів без факторів ризику. Загалом у дітей рекомендована індивідуальна оцінка користі та потенційних ускладнень, з огляду на анатомію серця та венозної системи, розміри пацієнта та очікуваний зріст. Рішення про імплантацію ЕКС слід приймати разом з дитячим кардіологом у спеціалізованому центрі.

Ще однією проблемою, яка потребує особливих підходів, є АВ-блокади у вагіт-них жінок. Загалом пологи через природні родові шляхи не несуть додаткових ризи-ків для матері із вродженою АВ-блокадою за відсутності гінекологічних протипока-зань. У жінок із пасивним ритмом АВ-вуз-ла з вузькими комплексами QRS рішення про необхідність тимчасової або постійної кардіостимуляції може бути відтермінова-не до моменту пологів. Водночас у паці-єнток із повною АВ-блокадою та повіль-ним вислизаючим ритмом із широкими комплексами QRS імплантацію ЕКС варто здійснювати заздалегідь, переважно після 8-го тижня вагітності.

Імплантація ЕКС можлива на будь-якій стадії вагітності під контролем ехо-кардіографії або електронно-анатоміч-ної навігації, уникаючи використання флюороскопії. З огляду на це, переважно обирають однокамерні ЕКС. Надалі (піс-ля пологів) за потреби можливий перехід на двокамерну кардіостимуляцію (Task Force, 2011).



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, основані 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](http://www.health-ua.com)



Асоціація з невідкладної кардіології  
ACUTE CARDIAC CARE ASSOCIATION UKRAINE

Асоціація кардіологів України  
UKRAINIAN ASSOCIATION OF CARDIOLOGY

# КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ТА СЦЕНАРІЇ У НЕВІДКЛАДНІЙ КАРДІОЛОГІЇ



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

Продовження. Початок у № 6, 2019 р.

Описаний випадок коронариту з розвитком ІМ, що ускладнився фібриляцією шлуночків з успішною реанімацією у 25-річної жінки зі встановленим діагнозом ВП три роки тому, яка знаходилася на підтримувальній терапії преднізолоном. На ЕКГ – депресія сегмента ST у відведеннях V<sub>1</sub>, V<sub>6</sub>. За даними КГ – генералізований коронарит, критичний стеноз ПМШГ ЛКА, ПКА, задньої міжшлуночкової гілки ПКА (рис. 1), при якому неможливо було провести оперативне втручання, а через те, що виявлене значне екстракардіальне ураження, трансплантація серця не була показана. Незважаючи на комбіновану імуносупресивну терапію преднізолоном, азатиоприном, пацієнтка померла через декілька місяців [5].

В. Yanagawa et al. повідомили про випадок ВП з ураженням КА у 46-річного пацієнта, що сім років тому переніс ІМ нижньої стінки ЛШ унаслідок оклюзії середнього відділу ПКА і якому провели імплантацію металевих стентів у ПКА. У зв'язку з тим, що через рік розвинувся внутрішньостентовий рестеноз, було виконано імплантацію елютинг-стенту в ПКА та металевого стенту в першу ДГ ЛКА (виявлено її субоклюзію). Причиною останньої госпіталізації пацієнта була атипова стенокардія, а за даними КГ встановлені аневризми та множинні стенози КА (90% стеноз ПМШГ ЛКА, стенованої ДГ ЛКА, проксимального відділу ОГ ЛКА, другої крайової гілки ЛКА, 70% стеноз проксимального відділу ПКА). Хворому проведено операцію шунтування з накладанням чотирьох шунтів. Варто зауважити, що у пацієнта наявні серцево-судинні фактори ризику, як-то гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та куріння [86].

У літературі є повідомлення про формування двох гігантських аневризм проксимального відділу ЛКА та дистального відділу ПМШГ ЛКА у 16-річної дівчини з ювенільним ВП [8].

Неодхідно визначити, що коронарит є рідкісною причиною раптової смерті внаслідок ішемії міокарда при ВП [15, 30, 56, 68, 72]. Описано раптову смерть 32-річного пацієнта з невстановленим діагнозом HBV-асоційованого ВП і розвитком коронариту й ІМ [72] та 18-річного хлопця внаслідок ізолюваного некротизуючого коронариту [15]. У літературі є повідомлення про раптову смерть 71-річного чоловіка за відсутності стенозу чи емболії КА, причиною якої, ймовірно, був коронарспазм. Діагноз ВП із розвитком коронариту встановлений за даними автопсії [30]. Причиною асистолії у пацієнтів із ВП не завжди є стеноз або оклюзія КА. Спазм КА або ураження провідної системи серця може спричинити раптову смерть у хворих на ВП із виразним коронаритом [30]. Описано раптову смерть у здорового раніше 34-річного чоловіка внаслідок тромбозу КА, в якого за даними автопсії виявлений ізолюваний некротизуючий васкуліт КА [68]. Інший випадок раптової серцевої смерті демонструє, що при ВП із коронаритом уражаються як екстраміокардіальні, так і внутрішньоміокардіальні КА [72].

На думку С.М. Munguti et al., ВП буває рідкісною причиною розвитку спонтанної дисекції КА, яка може спричинити виникнення гострого коронарного синдрому та раптову серцеву смерть. Так, описаний

випадок раптової смерті 62-річної жінки, в якій за даними автопсії виявлений ВП з ураженням КА (сегментарний фібриноїдний некроз із дисекцією, що призвела до стенозу та оклюзії задньої міжшлуночкової гілки) і множинним ураженням вісцеральних артерій. В інших КА та їхніх гілках не виявлено значного атеросклерозу чи тромбозу та відзначено прохідність шунта (10 років тому пацієнтці проведено АКШ із накладанням одного шунта) [56].

Доцільно відмітити, що ранній розвиток ішемічної хвороби серця – важливий предиктор захворюваності та смертності у пацієнтів із системними васкулітами [78]. При ВП спостерігають вищу частоту атеросклерозу чи його раннє виникнення [12, 39, 40, 76, 86]. Окрім того, у чоловіків віком 45-65 років із ВП мала місце підвищена частота дисліпідемії [77].

## Діагностика

Слід зазначити, що у пацієнтів із ВП відсутні специфічні зміни при проведенні лабораторного дослідження [75]. У крові спостерігають лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка та інших показників, які є неспецифічними ознаками запального процесу в організмі [12, 31, 75]. Окрім того, можуть виявляти анемію [31]. При підозрі щодо вірусної етіології ВП визначають сироваткові маркери вірусних гепатитів [75]. У пацієнтів із ВП антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла здебільшого не виявляються [31, 36]. При розвитку ІМ у крові спостерігають підвищені рівні маркерів некрозу міокарда, а на ЕКГ – зміни, що притаманні ІМ [50, 54, 84]. За допомогою ЕхоКГ можна побачити регіонарні порушення скоротливості ЛШ, зміни ФВ ЛШ тощо [50, 64].

## Біопсія

Оскільки немає специфічних серологічних тестів при ВП, встановлення діагнозу

залежить від наявності некротизуючого артеріїту за результатами дослідження біоптатів або ангіографічних даних – аневризм судин середнього чи малого калібру [87]. Гістопатологічне підтвердження запалення артерій середнього або малого калібру має важливе значення для встановлення діагнозу ВП та виключення інших васкулітів. Для макросимильної діагностичної інформативності біопсії треба робити в уражених ділянках [62, 75]. У випадках мультисистемного ураження рекомендований менш агресивний підхід до вибору місця проведення біопсії, тобто це може бути біопсія шкіри, м'язів або нервів, яка має високу діагностичну значущість та безпечна [31, 65]. Згідно з результатами дослідження M.L. Schrader et al. показано, що за даними автопсії коронарит виявлений у 50% пацієнтів із ВП за розвитку оклюзії КА та некрозу міокарда. Окрім того, у 62,5% хворих спостерігали периваскулярний фіброз, тоді як інтерстиціальне запалення та міокардіальні рубці – в 1/6 випадків, а в 11% – макроскопічні дані, притаманні ІМ [70].

## Методи дослідження з візуалізацією

Із діагностичною метою використовують неінвазивні методи дослідження, як-то комп'ютерна томографія (КТ), МРТ, КТ-/МРТ-ангіографія [42, 43, 48, 65, 75]. Так, за допомогою КТ-ангіографії у 24-річної жінки виявили множинні аневризми ПМШГ ЛКА, першої ДГ ЛКА і ПКА, в якій розвинувся передньобічний ІМ [64]. За даними S. Mavrogeni et al., при проведенні МРТ-ангіографії у пацієнтів із ВП спостерігали фузиформні аневризми КА [48].

Для підтвердження чи виключення ВП використовують ангіографію, при проведенні якої виявлення змін, що характерні для ВП, є одним із 10 критеріїв ВП Американського коледжу ревматології (ACR) [45, 74, 75, 80]. Ангіографію артерій вісцеральних органів, зокрема ниркових, мезентеріальних артерій слід виконувати при підозрі на ВП, яка має високу діагностичну

значущість [50, 74]. Ангіографічні дані включають аневризми, екстазії, дисекцію, стеноз або оклюзію, тромбоз, нерегулярність просвіту судин, які виявляють приблизно у 40-90% пацієнтів після появи клінічних симптомів [45, 74, 75].

Множинні мікроаневризми чи аневризми невеликого розміру (2-5 мм) артерій вісцеральних органів, які часто розташовані в місцях біфуркації артерій за даними ангіографії, характерні для цього захворювання, наслідком чого є розвиток інфарктів органів, зокрема нирок, печінки, кишківника та ін. [29, 31, 36, 45, 74]. Ці зміни не є патогномонічними, однак мають високу діагностичну значущість при встановленні діагнозу ВП [74].

Дані дослідження A.W. Stanson et al. продемонстрували оклюзивні ураження артерій у 98% та аневризми – у 61% пацієнтів із підтвердженим ВП за допомогою біопсії [74]. За іншими відомостями множинні аневризми були найтипівішими ангіографічними знахідками при ВП, які мали місце в 60-80% осіб із ВП. У роботі A. Mirza відзначено, що проксимальні та середні сегменти ПКА є найпоширенішими ділянками формування аневризми КА, потім – проксимальні відділи ПМШГ і ОГ ЛКА [52]. Залучення трьох КА або стовбура ЛКА при ВП дуже рідкісне [84, 85]. Хоча множинні аневризми є найбільш типовими знахідками при КГ, описані рідкісні випадки дисекції КА [11]. Необхідно відзначити, що такі ангіографічні дані, як мікроаневризми, екстазії та/або оклюзії артерій не є патогномонічними для ВП, вони можуть спостерігатися при інших васкулітах [38] – синдромі Чарга – Стросса, при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку тощо [16].

Як вже згадувалося, при ВП фібриноїдний некроз у поєднанні з запальними інфільтраціями та фіброзом (залежно від стадії процесу) можуть призводити до потовщення стінки, стенозу, оклюзії, тромбозу, дисекції або формування аневризми КА. Тому при проведенні КГ відзначають не тільки фокальні або дифузні ділянки стенозу чи оклюзії, але й мультифокальні аневризми з характерним паттерном «намистини на нитці» (beads on a string) або як вузлики [11, 50, 61].

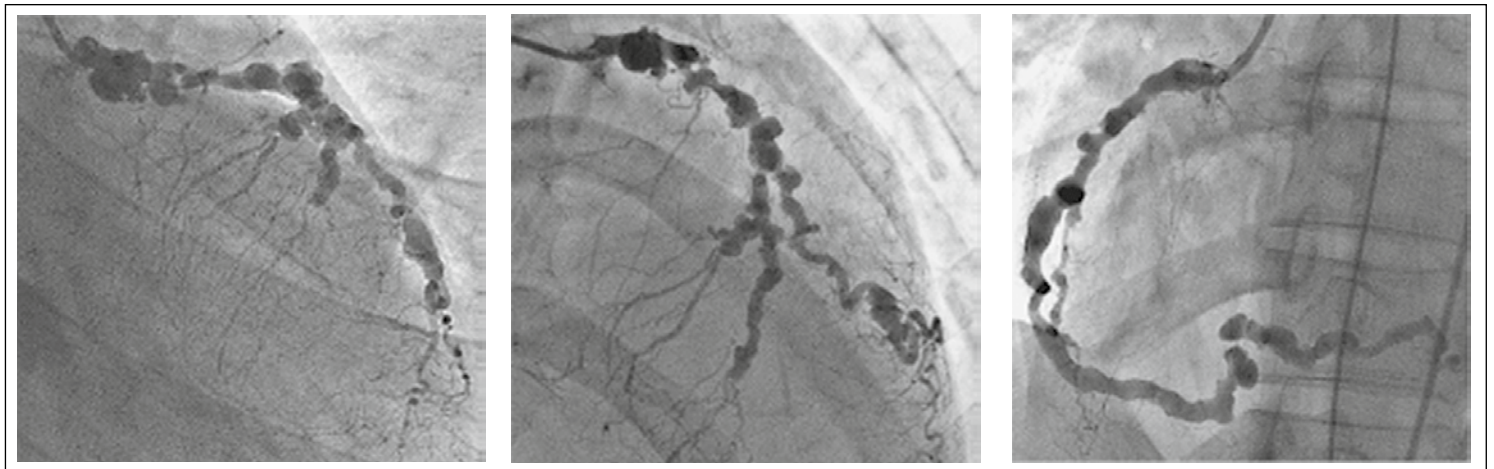


Рис. 1. Дані КГ 25-річної жінки із ВП: множинні аневризми КА із критичними стенозами середнього відділу ПМШГ ЛКА та дистального відділу ПКА, оклюзія ОГ ЛКА

Примітка: Адаптовано за M.J. Brooks, R. Iyer [5].

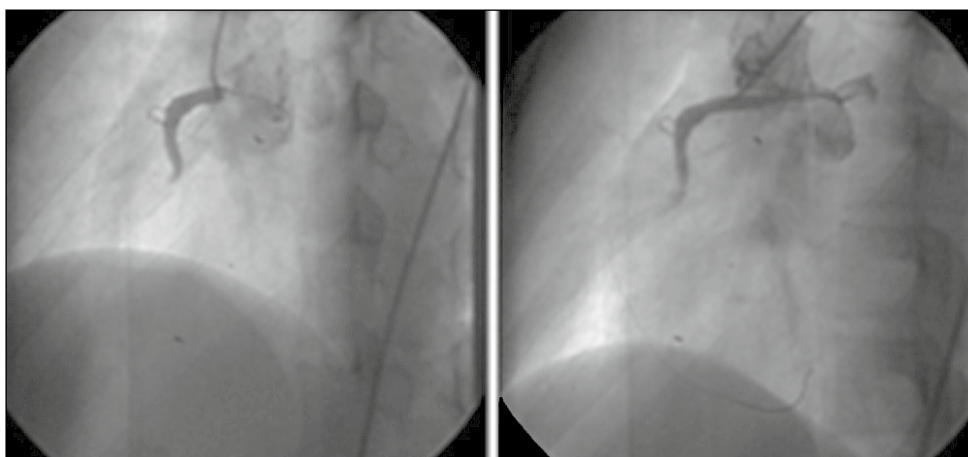


Рис. 2. Результати КГ: оклюзія ПКА та відсутність кровотоку після проходження провідника  
Примітка: Адаптовано за C. Canpolat et al. [9].

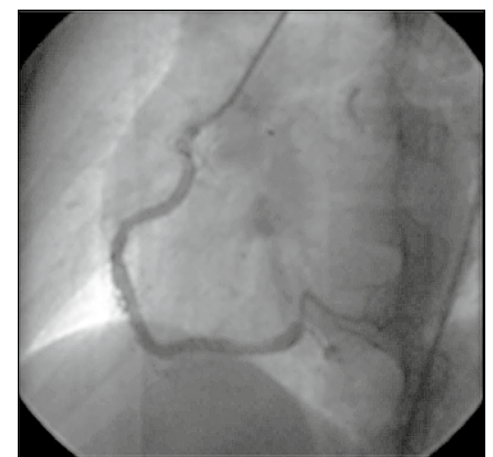


Рис. 3. Дані КГ після імплантації стенту в ПКА  
Примітка: Адаптовано за C. Canpolat et al. [9].



У випадках ізольованого мікросудинного ураження зміни КА при проведенні КГ можуть бути відсутні [51]. R.M. Rajani et al. показали, що приблизно у 25% пацієнтів з ІМ у віці до 35 років за даними КГ відзначають незмінні КА [66]. На рис. 2 представлені дані КГ 23-річної жінки з ІМ нижньої стінки ЛШ та на рис. 3 — ангіограма після імплантації стента у ПКА [9].

**Діагноз** ВП ґрунтується на збиранні скарг, анамнезу, даних фізикального обстеження пацієнта, лабораторних, інструментальних методів дослідження, біопсії та встановлюється на основі класифікаційних критеріїв ВП ACR (1990) [45].

### Лікування

Медикаментозне лікування пацієнтів із ВП залежить від тяжкості захворювання [4, 19]. Воно включає монотерапію глюкокортикоїдами (ГК) або комбінацію ГК з іншими імуносупресивними засобами (у разі критичного ураження органів, розвитку небезпечних для життя ускладнень або швидкопрогресуючого перебігу), зокрема проведення пульс-терапії метилпреднізолоном чи циклофосфамідом [21, 31]. За показника 0 відповідно до Five Factor Score (FFS, 2011) рекомендовано застосовувати ГК (здебільшого преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу з наступним зниженням дози при досягненні ремісії) [21]. У разі FFS=1 на додаток до ГК призначають інші імуносупресивні препарати, такі як циклофосфамід, азатиоприн або метотрексат [21, 81].

За даними роботи K.N. Jee et al., призначення ГК і циклофосфаміду призводить до ремісії у 90% осіб із ВП [36]. У літературі є дані, що ангіографічні зміни можуть регресувати після лікування [62]. Пацієнтам із HBV-асоційованим ВП рекомендоване використання ГК із плазмаферезом та противірусною терапією [13, 81]. При формах ВП, що асоційовані з іншою вірусною інфекцією, доцільно застосовувати такий самий терапевтичний підхід [31]. Окрім того, хворим на ВП може бути показане хірургічне втручання при розвитку ускладнень, як-то перфорація/розрив, ішемія або кровотечі [62].

Досі не існує єдиної думки щодо того, як лікувати ураження КА при ВП [60, 84]. Патології серця, зокрема, коронарит асоційований із гіршим прогнозом і потребує негайного призначення агресивної імуносупресивної терапії [22, 50, 51, 86], тобто високих доз ГК і циклофосфаміду, а при розвитку ІМ проводять лікування ІМ за стандартними протоколами [22, 51, 84]. У таких пацієнтів необхідно розглядати питання щодо реваскуляризації міокарда (перкутанної ангіопластики, ПТКА чи АКШ) [12, 86]. На думку С. Canpolat et al., хворі потребують проведення невідкладної КГ та коронарної ангіопластики [9]. Окрім того, необхідно модифікувати фактори ризику ішемічної хвороби серця за їхньої наявності [78]. У літературі є дані щодо проведення тромболітичної терапії, ПТКА, операцій шунтування (АКШ чи МКШ) [9-11, 28, 40, 60, 67, 78, 86, 87].

При реалізації останньої стратегії потрібна ангіографічна оцінка стану внутрішньої грудної артерії для виключення стенозу чи оклюзії внаслідок васкуліту [86, 87]. У літературі дані щодо вибору шунтів у пацієнтів із ВП обмежені [87]. Короткострокові результати операцій шунтування були задовільними, але довгострокова прохідність шунтів невідома, хоча є повідомлення про стеноз шунта [85]. Проте за результатами роботи F. Yildirim et al. продемонстровано тривалу прохідність шунтів із застосуванням внутрішньої грудної артерії як шунта [87]. У літературі наявні дані щодо важливості

використання венозних шунтів, а не артеріальних, унаслідок можливого запального процесу, оскільки описані стеноз і оклюзія грудної артерії при ВП [78, 85].

Насамкінець, рекомендований медикаментозний передопераційний контроль активності васкуліту (визначення швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка). За наявності активного ВП необхідно зважувати ризики від затримки реваскуляризації міокарда внаслідок активного запалення [87].

### Прогноз

Нелікований ВП має несприятливий прогноз, однак виживаність пацієнтів із ВП значно покращилася внаслідок оптимізації терапії за останні десятиліття. Без лікування 5-річна виживаність хворих на ВП складає 13%. За належної терапії вона збільшується приблизно до 80% [19]. Нелікований ВП є фатальним захворюванням через розвиток ниркової недостатності чи ускладнень із боку ШКТ [36, 75] та інфаркту кишечника, головного мозку, серця, що підтверджують P.R. Fortin et al. [75]. За даними авторів, прогностичні фактори гіршого прогнозу включають ішемію чи інфаркти органів (головного мозку, кишечника, нирок і серця) [17].

Прогноз ВП залежить від органів, що залучені у патологічний процес. Згідно із FFS (2011), є чотири прогностичні фактори, пов'язані з несприятливим прогнозом при системних некротизуючих васкулітах: вік понад 65 років, ураження серця, ШКТ (інфаркт, кровотеча чи панкреатит) і ниркова недостатність (креатинін плазми крові >150 мкмоль/л), кожний із цих чинників оцінюється в 1 бал. П'ятий фактор (ураження ЛОР-органів) асоційований із кращим прогнозом (відсутність — 1 бал). FFS>2 пов'язано зі значним підвищенням смертності [27]. Так, 5-річна смертність хворих на ВП із FFS=0 становила 12%, FFS=1 — 26%, FFS>2 — 46%. Загальна 7-річна виживаність пацієнтів із ВП склала 79% [4].

Смертність осіб із ВП значно зменшилася у зв'язку з нещодавною розробкою терапевтичних методик, зокрема ефективного противірусного лікування [72]. Так, за результатами ретроспективного дослідження за участю пацієнтів із системними некротизуючими васкулітами (the French Vasculitis Study Group registry), відзначено, що загальна виживаність хворих значно покращилася із 1980-х рр.: 5-річна виживаність зросла з 72,2% (95% ДІ 59,7-87,2) для пацієнтів, у яких діагноз ВП встановлений раніше 1980 р., до 94,5% (95% ДІ 90,4-98,8) — після 2010 р. (p<0,001) [35].

За даними роботи А. Villa-Forte, 5-річна виживаність за відсутності лікування складає <15%, за його проведення вона є >80%, але може бути нижчою в осіб із HBV-асоційованим ВП. Прогноз кращий, якщо ремісія захворювання досягається протягом 18 місяців після встановлення діагнозу [81].

При ВП частота рецидивів складає менше ніж 10% [31], однак дані деяких досліджень показали вищий показник [39, 71]. За результатами роботи L. Guillevin et al., у 80,9% пацієнтів із HBV-асоційованим ВП упродовж середнього періоду спостереження 69 місяців виявлено ремісію захворювання, у 9,7% — рецидиви, у 35,7% — летальні наслідки [26].

Ураження ССС при ВП має прогностичне значення [50]. Продемонстровано, що патологія серця у 2-3 рази підвищує ризик смертності — як протягом першого року, так і наступного спостереження пацієнтів із ВП [4, 17, 23]. Окрім того, коронарит асоційований із гіршим

прогнозом та, як було зазначено вище, потребує застосування високих доз ГК і циклофосфаміду [51]. ІМ та хронічна СН є ускладненнями ВП, що мають прогностичні наслідки [19, 24]. Це підтверджують дані дослідження В. Ozben et al., які відмітили, що у пацієнтів із ВП та ІМ гірший прогноз [60].

### Висновки

Таким чином, встановлення діагнозу ВП є складним клінічним завданням, оскільки ВП — мультисистемне захворювання, при якому часто, особливо на ранніх стадіях, симптоми можуть бути неспецифічними. Тому велике значення має детальне збирання анамнезу та дані фізикального обстеження, а ангіографія та інші методи дослідження з візуалізацією підтверджують діагноз ВП. Необхідна співпраця лікарів первинної медичної допомоги, ревматологів, кардіологів, нефрологів та інших спеціалістів для своєчасного виявлення й ефективного ведення таких пацієнтів.

Ураження ССС при ВП є одним із прогностично несприятливих факторів ризику, яке часто має асимптомний перебіг. При ушкодженні КА у хворого на ВП може розвиватися ІМ, який нерідко має асимптоматичний перебіг та погіршує прогноз. Тому рання діагностика ураження КА і своєчасне призначення імуносупресивної терапії покращать прогноз таких пацієнтів. Насамкінець необхідно відзначити, що раптова смерть внаслідок ураження КА є рідкісним ускладненням ВП.

### Література

- Agard C., C. Mouthon L., Mahr A., Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? // *Arthritis Rheum* 2003. — 49. — P. 709-715.
- Badui E., Rangel A., Ramos M.A. et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries as initial manifestation of polyarteritis nodosa // *Arch Inst Cardiol Mex.* — 1997. — 67 (5). — P. 411-413.
- Bae Y.D., Choi H.J., Lee J.C. et al. Clinical features of polyarteritis nodosa in Korea // *J Korean Med Sci.* — 2006. — 21. — P. 591-595.
- Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C. et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg—Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients // *Medicine (Baltimore).* — 2005. — 84. — P. 323-330.
- Brooks M.J., Iyer R. Images in clinical medicine. Coronary arteritis // *N Engl J Med.* — 2012. — 16. — 367 (7). — P. 658.
- Buljević B.A., Trbusić M., Delić-Brkljacić D., Malčić I. Myocardial infarction as a consequence of childhood polyarteritis nodosa — case report // *Reumatizam.* — 2016. — 63 (2). — P. 15-20.
- Burke A.P., Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction // *Med Clin North Am.* — 2007. — 91. — P. 553-572.
- Canares T.L., Wahezi D.M., Farooqi K.M. et al. Giant coronary artery aneurysms in juvenile polyarteritis nodosa: a case report // *Pediatr Rheumatol Online J.* — 2012. — 10 (1). — P. 1.
- Canpolat C., Dural M., Atalar E. Acute inferior myocardial infarction in a young female patient with polyarteritis nodosa // *Herz.* — 2012. — 37. — P. 461-463.
- Chang H.J., Yoon Y.S., Kim B.K. et al. Polyarteritis nodosa presenting as acute myocardial infarction // *Korean Circ J.* — 2000. — 30. — P. 227-231.
- Chu K.H., Menapace F.J., Blankenship J.C. et al. Polyarteritis nodosa presenting as acute myocardial infarction with coronary dissection // *Cathet Cardiovasc Diagn.* — 1998. — 44. — P. 320-324.
- Chung D.C., Choi J.E., Song Y.K. et al. Polyarteritis Nodosa Complicated by Chronic Total Occlusion Accompanying Aneurysms on All Coronary Arteries // *Korean Circ J.* — 2012. — 42. — P. 568-570.
- Craven A., Robson J., Ponte C. et al. ACR/EULAR endorsed study to develop diagnostic and classification criteria for vasculitis (DCVAS) // *Clin Exp Nephrol.* — 2013. — 17. — 619e21.
- Damian L., Pamfil C., Fodor M. et al. Polyarteritis Nodosa in Pregnancy // *Ochsner Journal.* — 2018. — 18. — P. 94-97.
- Dermengiu D., Hostiu S., Cristian Curca G. et al. Sudden death due to isolated segmentary coronary vasculitis // *Am J Forensic Med Pathol.* — 2014. — 35. — P. 223-231.
- El-Reshaid K., Al-Bader S., Abdulsar G. Unstable Angina as the First Manifestation of a Relapse in Polyarteritis Nodosa // *Kuwait Medical Journal.* — 2018. — 50 (3). — P. 354-356.

- Fortin P.R., Larson M.G., Watters A.K. et al (1995) Prognostic factors in systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group — a review of 45 cases // *J Rheumatol.* — 22. — P. 78-84.
- Frankel S.K. Sullivan E.J., Brown K.K. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis // *Crit Care Clin.* — 2002. — 18. — P. 855-879.
- Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P. et al. French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients // *Arthritis Rheum.* — 2001. — 44 (3). — P. 666-675.
- González-Gay M.A., García-Porr A C., Guerrero J., et al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill consensus conference definitions // *Arthritis Rheum.* — 2003. — 49 (3). — 388e93.
- Guillevin L., Cohen P., Mahr A. et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients // *Arthritis Rheum.* — 2003. — 49. — 93e100.
- Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients // *Arthritis Rheum.* — 1995. — 38. — P. 1638-1645.
- Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with longterm observation of 41 patients // *Medicine (Baltimore).* — 1995. — 74. — P. 238-253.
- Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients // *Medicine (Baltimore).* — 1996. — 75. — P. 17-28.
- Guillevin L., Lhote F., Jarrousse B., Fain O. Treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A meta-analysis of 3 prospective controlled trials including 182 patients over 12 years // *Ann Med Interne (Paris).* — 1992. — 143. — P. 405-416.
- Guillevin L., Mahr A., Callard P. et al. Hepatitis B Virus-Associated Polyarteritis Nodosa // *Medicine.* — 2005. — 84 (5). — P. 313-322.
- Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort // *Medicine (Baltimore).* — 90. — P. 19-27.
- Gurer O., Haberal I. Graft choice and timing of coronary bypass surgery in patients with vasculitis syndromes: A report of two cases // *Journal-Cardiovascular Surgery.* — 2015. — 3 (1). — P. 17-19.
- Ha H.K., Lee S.H., Rha S.E. et al. (2000) Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract // *Radiographics.* — 20 (3). — P. 779-794.
- Harada Y. et al. Cardiac Arrest in a Patient with Polyarteritis Nodosa // *Intern Med.* — 2013. — 52. — P. 2759-2763.
- Hernandez-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-Gonzalez S. et al. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa // *J Autoimmun.* — 2014. — 48-49. — P. 84-89.
- Holsinger D.R., Osmundson P.J., Edwards J.E. The heart in periarthritis nodosa // *Circulation.* — 1962. — 25. — P. 610-618.
- Hughes L.B., Bridges S.L. Jr. Polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: etiologic and diagnostic considerations // *Curr Rheumatol Rep.* — 2002. — 4. — P. 75-82.
- Hwang J., Yang J.H., Kim D.-K. et al. Polyarteritis nodosa involving renal and coronary arteries // *J Am Coll Cardiol.* — 2012. — 59 (7). — e13.
- Jardel S., Puéchal X., Le Quellec et al. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry // *Autoimmunity Reviews.* — 2018. — 17 (7). — P. 653-659.
- Jee K.N., Ha H.K., Lee I.J. et al. (2000) Radiologic findings of abdominal polyarteritis nodosa // *AJR Am J Roentgenol.* — 174 (6). — P. 1675-1679.
- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum.* — 2013. — 65 (1). — P. 1-11.
- Kabaoglu B., Coskun H., Yanar H. et al. A rare case of splenic infarct presenting with acute abdominal pain due to polyarteritis nodosa: case report and review of the literature // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* — 2005. — 11. — P. 242-246.
- Kastner D., Gaffney M., Tak T. Polyarteritis nodosa and myocardial infarction // *Can J Cardiol.* — 2000. — 16. — P. 515-518.
- Kawajiri H., Koh E., Masuda N. et al. Coronary Artery Bypass Grafting in a Patient with Polyarteritis Nodosa Presenting with Acute Myocardial Infarction and Multiple Coronary Aneurysms // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* — 2014. — Suppl: 769-772.
- Kawakami T., Akashi Y.J., Soma Y. Silent myocardial infarction subsequent to cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with positive lupus anticoagulant // *J Am Acad Dermatol.* — 2011. — 65 (2). — P. 442-443.
- Kobayashi H., Yokoe I., Hattori N. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in polyarteritis nodosa // *J Rheumatol.* — 2010. — 37. — P. 2427-2429.
- Koster M.J., Kenneth J., Warrington K.J. Vasculitis of the Coronary Arteries. *JACC* Mar 13, 2019.

Повний список літератури, що включає 89 пунктів, знаходиться в редакції



# 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 трансамінз, 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, симпозиумах з медичної практики.

Контакти представника виробника  
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.  
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38

