



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 5 (72)
листопад 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор
Олександр Пархоменко

**Гострий
кардіоренальний
синдром:
клініко-патофізіологічні
паралелі
в інтенсивній терапії**

Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Коваль

**Фіксована комбінація
антигіпертензивних
препаратів
в одній таблетці
у хворих на артеріальну
гіпертензію з ожирінням:
ефективно,
тому що зручно**

Читайте на сторінці **13**



Кандидатка медичних наук
Марія Черська

**Артеріальна гіпертензія
та цукровий діабет:
що первинне,
наскільки тісний
взаємозв'язок
і яка оптимальна
лікувальна тактика?**

Читайте на сторінці **19**



Докторка медичних наук,
професорка
Анна Шалімова

**Лікування пацієнтів
із серцево-судинними
захворюваннями:
пошук балансу між
українськими реаліями
та міжнародними
рекомендаціями**

Читайте на сторінці **29**



Кандидатка медичних наук
Ірина Давидова

**Лікування
артеріальної
гіпертензії:
перевірені кроки
та голос
сучасності**

Читайте на сторінці **48**

Здоров'я нації – добробут держави

АТТЕНТО[®] Олмесартан+Амлодипін

КРАЩА фіксована комбінація^{1,2:}

♥ Ефективне зниження АТ^{3,4}

♥ Кардіоваскулярний протективний ефект⁵

(регрес об'єму атеросклеротичної бляшки та судинної гіпертрофії)



1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО[®] 20/5, АТТЕНТО[®] 40/10.
2.Bryan Williams et al.2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (2018) 00, 1–98
3.Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
4.Chrysant SG et al.Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604.
5.De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО[®] 20/5, АТТЕНТО[®] 40/10

Склад. Аттенто[®] 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); Аттенто 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Лікування есенціальної гіпертензії. Препарат Аттенто[®] показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дігідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.
- Вагітність та планування вагітності.
- Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.
- Спільне застосування Аттенто[®] і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Через наявність у складі препарату амлодипіну Аттенто[®] також протипоказаний пацієнтам у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;
 - шок (включаючи кардіогенний шок);
 - порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);
 - гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Аттенто[®], були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %) та запаморочення (4,5 %) та інші.

Виробники. ДАЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ та інші. **Представництво:** Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ.
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.
Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 1655 від 22.07.2019 РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02.

UA_ATT_04-2019_V1_press. Затверджено до друку 29.10.2019 р.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ

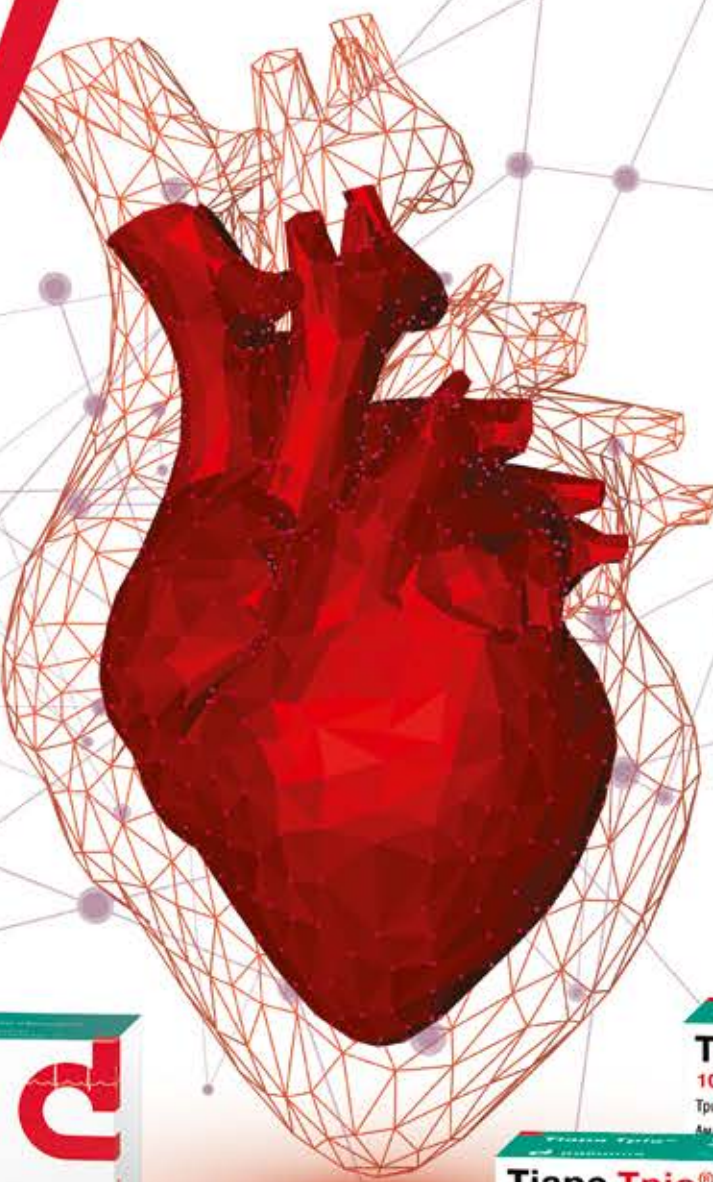


Тіара Дуо

**Подвійна фіксована комбінація
з доведеною біоеквівалентністю
для старту терапії пацієнтів з АГ*^{1,2}**

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду



Тіара Тріо®

**Потрійна фіксована комбінація
для пацієнтів з АГ у разі
неефективності подвійної
антигіпертензивної терапії^{3,4}**

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

Тіара Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, акрітні плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Підвищеність до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Тіара Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, а один і той же час доби, бажано вранці. Дозування. Рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: приливи крові, артеріальна гіпертонія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбоз, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тіара Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, акрітні плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В. Кубеш, Н.М. Сотніченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлортіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В.Е. Сабко, Н.М. Сотніченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії* УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксована комбінація, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлортіазид і валсартан/гідрохлортіазид/амлодипін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Тіара Тріо® та Тіара Дуо.

* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія: як підвищити ефективність?

Артеріальна гіпертензія (АГ), гіперхолестеринемія та цукровий діабет (ЦД) є найпоширенішими в популяції модифікованими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Незважаючи на багаторічні зусилля щодо освіти й інформування пацієнтів про необхідність контролю цих чинників, значна частка хворих не отримує терапії, а серед тих, хто забезпечений лікуванням, не всі досягають контролю. Сучасні можливості підвищення ефективності антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, зокрема в осіб із високим серцево-судинним (СС) ризиком, обговорювали учасники XXI Національного конгресу кардіологів України, що відбувся 22-25 вересня 2020 року в режимі онлайн.



Завідувач відділу артеріальної гіпертензії Медичного університету м. Лодзь (Польща), професор Мацей Банах розповів про застосування фіксованих комбінацій як шляху підвищення прихильності хворих до лікування АГ. Спікер нагадав слухачам, що АГ посідає перше місце серед причин передчасної смерті, які можна попередити. «На рахунок» АГ 10 млн летальних випадків щорічно.

Для порівняння: ішемічна хвороба серця (ІХС) забирає 4,9 млн, геморагічний інсульт — 2 млн, а ішемічний — 1,5 млн життів на рік (Forouzanfar et al., 2017). При цьому серед осіб з АГ менш ніж половина (46%) знає про свій діагноз, 40% отримує лікування, із них лише третина ефективно контролює артеріальний тиск (АТ) (Chow et al., 2013).

Акцентуючи на необхідності контролю АТ, лектор нагадав результати метааналізу 61 проспективного дослідження за участю 1 млн пацієнтів, згідно з якими зростання АТ у середньому на 2 мм рт. ст. на 7% підвищує ризик смерті через ІХС і на 10% — через інсульт (James et al., 2013). Ефективний контроль АТ дозволяє знизити ймовірність розвитку серцевої недостатності (СН) на 50%, інсульту — на 40%, СС-смерті — на 20% (Moses et al., 1996).

Одна з важливих причин неефективної терапії АГ — низький комплаєнс хворих. Суттєво його підвищити дозволяє використання фіксованих комбінацій лікарських засобів. У настанові щодо ведення осіб з АГ, розробленій Європейським товариством кардіологів та Європейським товариством із гіпертензії (ESC/ESH, 2018), рекомендоване призначення фіксованих комбінацій (1 таблетка на день) як стартової терапії у більшості хворих, особливо в контексті досягнення цільового рівня АТ, для поліпшення прихильності до лікування, а також застосування монотерапії лише в осіб із високим/нормальним АТ та пацієнтів старечого віку.

Початкове подвійне комбіноване лікування ефективніше за монотерапію у зниженні АТ. Із поєднаною терапією вдається частіше досягати контролю АТ упродовж першого року використання, що дозволяє зменшити ризик СС-подій. Подвійні комбінації добре переносяться і не підвищують або незначно підвищують ризик епізодів гіпотензії.

Стратегія фармакотерапії пацієнтів із неускладненою АГ передбачає наступні кроки (ESC/ESH, 2018):

- стартова терапія — подвійна комбінація інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) + блокатор кальцевих каналів (БМК) чи діуретик (в одній таблетці);
- другий крок — потрібна комбінація іАПФ чи БРА + БМК + діуретик; прикладом може бути комбінація компонентів валсартан + амлодіпін + гідрохлоротіазид (ГХТЗ) (Тіара Тріо®, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»);
- третій крок — потрібна комбінація + спіронолактон або інший діуретик, α - чи β -блокатор.

Професор зауважив, що на сьогодні є достатня доказова база щодо ефективності та безпеки поєднаного застосування різних класів антигіпертензивних засобів, зокрема переваг певних комбінацій в осіб із супутніми хронічними хворобами. Так, комбінацію валсартан + амлодіпін + ГХТЗ можна призначати пацієнтам з АГ та ЦД, цереброваскулярною патологією, СН, захворюваннями периферичних артерій.

У дослідженні L.A. Simons et al. (2017) використання фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів в одній таблетці підвищувало комплаєнс пацієнтів порівняно з терапією кількома таблетками монопрепаратів та, відповідно, їхню виживаність. За даними метааналізу, висока прихильність до лікування фіксованими комбінаціями антигіпертензивних засобів порівняно з низькою була пов'язана із вдвічі нижчим ризиком смерті з усіх причин (Chowdhury et al., 2013).

На дотримання хворим режиму терапії впливають різні демографічні, соціоекономічні й медичні фактори. Крім того, комплаєнс нижчий у пацієнтів, які приймають більше таблеток на день (Castellano et al., 2014). Тож у всіх випадках, коли це можливо, рекомендовано призначення

фіксованих комбінацій та зменшення кількості таблеток, які хворий має отримати протягом дня.

Фіксовані комбінації — це не лише зручність застосування та підвищення прихильності пацієнтів до лікування, але й комплементарна дія компонентів, що забезпечує ліпший контроль АТ. Так, поєднання препаратів валсартан (БРА) + амлодіпін (БМК) + ГХТЗ (діуретик), завдяки впливу на основні патофізіологічні механізми АГ, ефективно знижує АТ, зокрема у пацієнтів із резистентною АГ (Destro et al., 2010). У випробуванні M. Domenech i A. Coca (2010) зазначена потрібна комбінація краще знижувала АТ, ніж подвійні тих самих компонентів, при цьому ризик виникнення побічних ефектів у групах подвійної та потрібної терапії був подібний.

У нещодавньому дослідженні, проведеному А.М.К. El-Etriby та S. Rakha (2020) в Єгипті за участю 1080 пацієнтів із неконтрольованою АГ, які не відповідали на подвійну антигіпертензивну терапію та мали фактори СС-ризiku (як-то дисліпідемія, ожиріння, інсульт, СН, ІХС тощо), потрібне лікування комбінацією препаратів валсартан + амлодіпін + ГХТЗ протягом 12 тижнів забезпечувало цільовий рівень АТ <140/90 мм рт. ст. у 76,85% учасників (рис. 1).

Окрему увагу професор Банах приділив антигіпертензивній терапії в умовах пандемії коронавірусної хвороби. Він нагадав, що основними факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19 є АГ, ЦД, ІХС, захворювання органів дихання, при цьому найбільш несприятливий прогноз мають пацієнти, в яких унаслідок особливостей імунної відповіді розвивається ризик інфекційного штурму, що призводить до пошкодження різних тканин, зокрема міокарда (Guo et al., 2020). На запитання, яке постало на початку пандемії щодо безпеки застосування іАПФ, на сьогодні отримано чітку відповідь: використання іАПФ, як, зокрема, інших антигіпертензивних засобів безпечно й необхідне для зменшення ризиків ускладнень в осіб з АГ. Ефективна терапія АГ, дисліпідемії, ЦД є шляхом до полегшення перебігу та зниження смертності внаслідок COVID-19.



Пацієнти із ЦД потребують пильної уваги щодо первинної та вторинної профілактики СС-подій. Нюанси ведення хворого на ЦД після інфаркту міокарда (ІМ) та результати 10-річного спостереження за ним на прикладі клінічного випадку представила завідувачка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професорка Марина Миколаївна Долженко. За словами спікерки, пацієнт В.С., 40 років, 10.04.2009 р. був доставлений до Інституту кардіології зі скаргами на пекучий біль за грудиною, що виник під час занять у тренажерному залі. У хворого п'ять років тому виявлено ЦД; дієти не дотримується, споживає алкоголь, куріння заперечує.

Професорка Марина Миколаївна Долженко. За словами спікерки, пацієнт В.С., 40 років, 10.04.2009 р. був доставлений до Інституту кардіології зі скаргами на пекучий біль за грудиною, що виник під час занять у тренажерному залі. У хворого п'ять років тому виявлено ЦД; дієти не дотримується, споживає алкоголь, куріння заперечує.

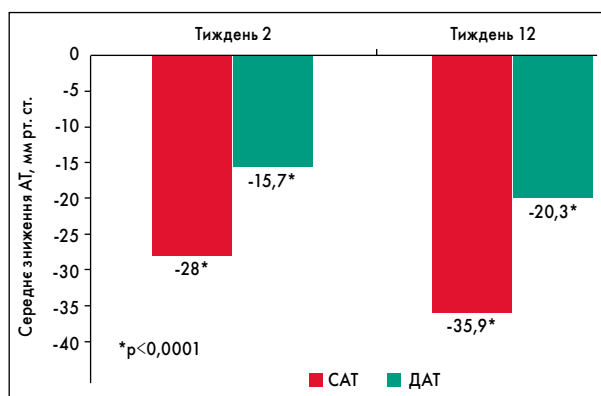


Рис. 1. Середнє зниження АТ відносно вихідного рівня при терапії фіксованою комбінацією препаратів амлодіпін, валсартан і ГХТЗ по 5/160/12,5 мг або 10/160/25 мг
Примітки: САТ — систолічний АТ, ДАТ — діастолічний АТ. Початковий рівень АТ у середньому дорівнював 165,5/100,8 мм рт. ст.
Адаптовано за А.М.К. El-Etriby, S. Rakha, 2020.



До обговорення клінічного випадку були запрошені провідний науковий співробітник відділення інтвенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Максим Юрійович Соколов і керівниця відділу клінічної діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Любов Костянтинівна Соколова.

Професор М.Ю. Соколов розповів, що пацієнтові було встановлено діагноз ІМ та виконано ангіографію, яка показала оклюзію передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, помірний стеноз у стовбурах лівої та правої коронарних артерій.

Із метою відновлення кровотоку хворому проведено перкутанне коронарне втручання (ПКВ) із механічним руйнуванням тромбу й атеросклеротичної бляшки, на якій він сформувався, та встановленням стенту.

Слід зазначити, що переваги ПКВ перед фібринолітичною терапією щодо зниження ризику повторного ІМ, інсульту або смерті протягом 30 днів після події були продемонстровані ще 2003 р. у дослідженні DANAMI (Andersen et al., 2003). У 2019 р. було оприлюднено результати DANAMI-2, які довели, що й через 16 років пацієнти після ПКВ мають нижчий ризик госпіталізації або смерті від ІМ, ніж ті, хто отримував фібринолітичну терапію (Thrane et al., 2020).

Пацієнтові під час виписки із клініки 05.05.2009 р. було призначено таке лікування: подвійну антитромботичну терапію — 100 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти і 75 мг/добу клопидогрелю, 35 мг триметазидину двічі на день, 20 мг/добу розувастатину, 10 мг/добу бісопрололу, 2,5-5 мг/добу периндоприлу, 120 мг/добу гліклазиду з модифікованим вивільненням. Однак постає запитання: чи обґрунтоване призначення гліклазиду такому хворому?

Як зауважила Л.К. Соколова, 2009 р. вже була наявна доказова база щодо доцільності призначення метформіну таким пацієнтам, тому він донині залишається препаратом вибору для ініціації цукрознижувальної терапії у більшості осіб із ЦД. Але зазначалося, що пацієнт вживав алкоголь, який є протипоказанням для застосування метформіну, тож, можливо, це стало приводом для призначення гліклазиду. В 2009 р. препарати сульфонілсечовини були єдиною альтернативою метформіну, а перевагою гліклазиду з модифікованим вивільненням є низький ризик гіпоглікемії.

Через чотири місяці після ІМ пацієнтові було проведено ехокардіографію, яка показала збереження фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) і його гіпертрофію. В 2011 р. під час проведення велоергометрії у хворого різко підвищився АТ — до 230/120 мм рт. ст., що стало сигналом про необхідність корекції антигіпертензивної терапії. Пацієнта перевели на комбіновану терапію препаратами валсартан + амлодіпін + ГХТЗ.

Застосування кожного з цих лікарських засобів підтримано величезною доказовою базою. Так, здатність амлодіпіну знижувати ризик СС-ускладнень було доведено у дослідженнях VALUE (2004), CAMELOT (2004), ASCOT-BPLA/CAFE (2005), ACCOMPLISH (2008). За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування PREVENT (2000), терапія амлодіпіном протягом трьох років сприяла зворотному розвитку атеросклерозу в осіб з ІХС. Згідно з результатами дослідження VALVACE (2005), валсартан мав переваги перед іАПФ (як-от раміприл, каптоприл, еналаприл) у зниженні ризику рестенозу в стенті, при цьому даний ефект дозозалежний.

Так, у групі пацієнтів, що отримували 80 мг валсартану, рестеноз стенту спостерігався у 19,5%, тоді як приймання 160 мг знижувало цей показник до 10,4%, 320 мг — до 3,7% (p<0,0001).

Пацієнту В.С. призначили фіксовану комбінацію 5 мг амлодіпіну / 12,5 мг ГХТЗ / 160 мг валсартану (Тіара Тріо®).

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

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.

Гострий кардіоренальний синдром: клініко-патофізіологічні паралелі в інтенсивній терапії

Кардіоренальний синдром (КРС) – це патофізіологічне порушення функціонування серця або нирок, за якого дисфункція одного органа може призвести до погіршення роботи іншого. Як наслідок, розвивається загальна декомпенсація та збільшується летальність серед хворих. Дана проблема є мультидисциплінарною і розглядається клініцистами крізь призму власної спеціалізації по-різному. Для нефролога – це наявність серцевої недостатності (СН) чи іншого серцево-судинного захворювання (ССЗ) на тлі дисфункції нирок, для кардіолога первинним є те чи інше ССЗ, а для лікаря-інтенсивіста хвороба прогресує внаслідок комплексу значних патофізіологічних порушень гомеостазу. Питанням інтенсивної терапії КРС присвятив свою доповідь керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко в межах Конгресу анестезіологів України, що відбувся 25-26 вересня 2020 року в онлайн-режимі.

Класифікація та механізми розвитку КРС

Існує п'ять типів КРС (Ronco et al., 2008):

- I тип – гострий КРС, для якого характерне різке погіршення функції серця (кардіогенний шок або гостра декомпенсована СН), що провокує гостру дисфункцію нирок (ДН);
- II тип – хронічний КРС, який проявляється хронічним порушенням кардіальної функції (хронічна застійна СН) та викликає прогресуючу і потенційно перманентну хронічну ДН;
- III тип – гострий ренокардіальний синдром: функції нирок стрімко погіршуються (гостра ішемія або гломеруло-нефрит), що викликає гостре порушення роботи серця (гостра СН, порушення ритму серця, ішемія міокарда);
- IV тип – хронічний ренокардіальний синдром: виникає хронічна ДН (хронічні гломерулярні захворювання), що вносить свій вклад у розвиток дисфункції серця, гіпертрофії міокарда та підвищення ризику СС-ускладнень;
- V тип – вторинний кардіоренальний синдром: системні захворювання (цукровий діабет, сепсис), що провокують ураження як нирок, так і серця.

До механізмів, що спричиняють дисфункцію нирок у хворих на декомпенсовану СН, відносять: венозний застій, порушення кровообігу за великим колом, активацію симпатичної нервової та ренінангіотензинової систем. У результаті даних порушень виникають вазоконстрикція та, відповідно, підвищення венозного тиску в нирках, що значно погіршує перфузію нирок, на тлі чого виникають ренальна дисфункція та ураження нирок різних ступенів тяжкості. Але, як наголошує Олександр Миколайович, не варто вважати, що КРС може розвиватися лише в осіб із СН та інфарктом міокарда. Він виникає і внаслідок кардіохірургічних втручань, коронарної ангіографії або навіть ішемічного інсульту.

Таким чином, у хворих на гостру серцеву патологію до причин ушкодження нирок належать: порушення центральної гемодинаміки зі зниженням периферійної перфузії, гіперактивація симпатичної ланки нервової системи, нефротоксична дія медикаментів, контраст-індукована нефропатія, мікроемболізація судин нирок під час проведення маніпуляцій, як-то катетеризація, ангіографія, аортокоронарне шунтування, кровотечі на тлі активної антитромботичної терапії, супутні анемії, активне запалення (пневмонія та ін.), зменшена біодоступність оксиду азоту (Пархоменко та співавт., 2013).

Чому важливо зважати на перераховані моменти? Корекція певних ланок патогенезу може дати якісні позитивні результати лікування і профілактики.

Вплив функціонального стану нирок на перебіг гострих кардіальних погіршень

Для осіб із гострою серцевою патологією неабияке значення має вихідна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Цей показник впливає на перебіг захворювання, терапію та подальший прогноз. У пацієнтів із вихідною дисфункцією нирок і ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² рівень госпітальної летальності зростає майже у чотири рази. Приблизно такі ж результати виявлені в осіб із короточасним порушенням функції нирок, коли вміст креатиніну в крові збільшувався на 0,5 мг/дл (Fegger-Hita et al., 2007).

У дослідженні, в якому взяли участь понад 6 тис. осіб, було виявлено, що у хворих на ДН, які перенесли ІМ, стентування та отримували сучасну терапію, рівень смертності зростав у 3-4 рази як через 30 днів, так і за рік після виписки, порівняно із пацієнтами з нормальною функцією нирок. Частота випадків повторної госпіталізації в осіб із нирковою дисфункцією також виявилася вищою (Пархоменко, 2006).

Визначення функціонального стану нирок та виявлення їхнього ушкодження у пацієнтів, які перенесли зупинку кровообігу, є важливим для оцінки тяжкості стану та подальшого прогнозу перебігу захворювання. На жаль, прогнози у хворих зі зниженою функцією нирок частіше несприятливі. Зупинку кровообігу відносять до основних факторів ризику розвитку гострого пошкодження нирок, серед інших – похилий вік, хронічні захворювання нирок, використання високих доз епінефрину, шоківі стани, низький кліренс креатиніну при госпіталізації та високий кумулятивний рідинний баланс через 48 год. Так, за даними O. Tujjar et al. (2015), у 85 зі 199 досліджуваних осіб, які перебували у відділенні інтенсивної терапії,

розвивалося гостре ураження нирок. Поза тим, нирки є не детермінованим фактором прогнозу, а радше, своєрідним дзеркалом загального обсягу уражень всіх органів.

Професор Пархоменко навів результати десятирічного спостереження за 765 хворими, що перенесли гострий ІМ. З цієї когорти пацієнтів дещо більша частка мала незмінений рівень ШКФ, орієнтовно у третини показник зріс на 20% та ще у третини знизився на 20%. Виявилось, що зменшення ШКФ навіть у перші сім днів після ІМ пов'язане зі значним підвищенням летальності та частоти повторного гострого ІМ протягом року (рис. 1) (Пархоменко та співавт., 2008).

Парадоксально, але погіршення ниркової функції на тлі ГІМ спостерігається частіше у пацієнтів із нормальною вихідною функцією (43%), коли ШКФ >90 мл/хв/1,73 м², тоді як у хворих із вже скомпрометованим початковим показником відсоток погіршення був значно нижчим. В осіб із ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м² цей показник становив 24%, а за ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м² – 23% (Пархоменко та співавт., 2016).

Несприятлива залежність зберігалася також у віддаленому періоді. Так, у пацієнтів із нормальною вихідною ШКФ та різким її зниженням після гострого ІМ ризик смерті протягом трьох років зростав утричі та майже не відрізнявся від такого у хворих зі зниженим вихідним показником (Пархоменко та співавт., 2014).

Отже, дисфункція нирок, навіть короточасна, реалізує механізми ренокардіального впливу. Серед таких патогенетичних механізмів має значення, зокрема, імунний статус – порушення активності моноцитів та стимуляція макрофагів, що ушкоджують як серце, так і нирки (Ronco et al., 2008).

Також безпосередній вплив на гломерулярну фільтрацію має центральний венозний тиск. Чим він вищий, тим нижчий рівень ШКФ (Bock J., et al. 2010).

Аспекти терапії хворих на КРС

Спікер звернув увагу аудиторії на такий важливий момент інтенсивної терапії осіб із кардіальною патологією, як призначення нітратів. За результатами власного дослідження встановлено, що використання високих доз нітратів внутрішньовенно у хворих зі зниженою ШКФ (≤77 мл/хв/1,73 м²) корелювало із суттєвим підвищенням рівня смертності протягом п'ятих років порівняно з показником у пацієнтів, яким нітрати не призначали. Проте дана група препаратів не чинила негативного прогностичного впливу на осіб зі збереженою функцією нирок (Пархоменко, Гур'єва, 2010).

Щодо застосування петльових діуретиків у пацієнтів із гострою СН та ренальною дисфункцією, вельми цікавим є дослідження ROSE-AHF за участю 283 хворих на гостру СН, в яких визначали вихідні та 72-годинні рівні біомаркерів пошкодження

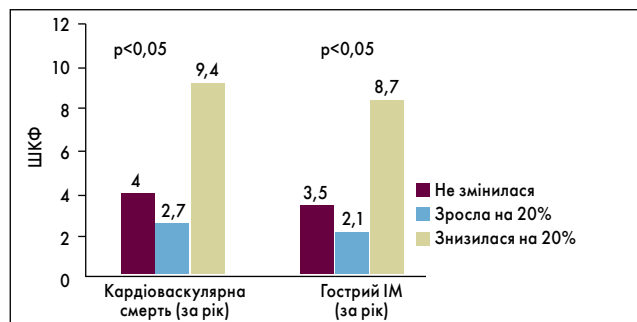


Рис. 1. Вплив ШКФ на рівень летальності та частоту розвитку ГІМ

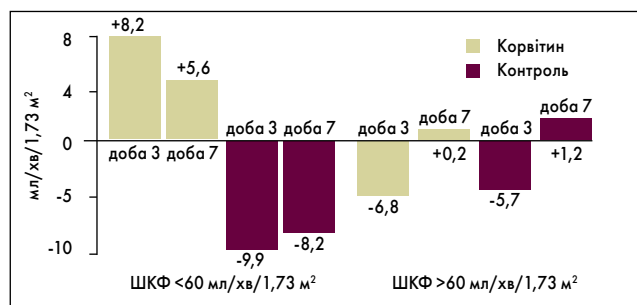


Рис. 2. Вплив Корвітину на функцію нирок у хворих на гостру СН



О.М. Пархоменко

каналів нирок. Пацієнти отримували агресивну терапію петльовими діуретиками (середня доза фуросеміду – 560 мг).

Погіршення функції нирок на тлі діуретичної терапії трактували як ≥20% зниження ШКФ, оціненої за цистатином С. Раніше вважалося, що порушення клубочкової фільтрації корелює з ураженням тубулярної системи нирок. Але результати даного дослідження виявилися парадоксальними: у пацієнтів зі зменшенням ШКФ виживаність виявилася кращою, ніж у таких без дисфункції нирок. До того ж маркери ураження нирок істотно не змінювалися на тлі форсованого діурезу.

Це ставить під сумнів той факт, що у хворих на тяжку декомпенсовану СН клубочкову фільтрацію можливо розглядати як адекватний маркер ушкодження тубулярної системи. Тож яких можна дійти висновків? Отримані результати ROSE-AHF реабілітують застосування діуретиків в осіб із СН та ренальними порушеннями (Ahmad et al., 2018).

Профілактика та лікування ураження нирок

Ендотеліальна дисфункція є дуже важливим аспектом у патогенезі ушкодження нирок. Олександр Миколайович навів ще одне власне дослідження, де були обстежені пацієнти, які поступали у відділення реанімації та інтенсивної терапії з гострим ІМ. У 1-шу, 7-му добу та через 90 днів хворим проводили, зокрема, манжеткову пробу з ендотеліальною вазодилатацією брахіальної артерії. Виявилось, що у пацієнтів, в яких зберігалася чи посилювалася дисфункція ендотелію, частіше виникала ДН (Пархоменко та співавт., 2016).

Раніше високу ефективність статинів пов'язували зі зниженням рівня холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Сьогодні ж відомо, що ці препарати також впливають на обмін оксиду азоту і стимулюють ендотеліальну NO-синтазу. За даними M. Steven et al. (2012), додавання низьких та середніх доз статинів до схем лікування знижує рівень ураження нирок на 18%, а високих – на 38%.

На сьогодні суттєвого покращення функції ендотелію можна досягти за внутрішньовенного застосування препарату Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») на тлі лікування високими дозами статинів. Корвітин (комплекс кверцетину з повідомом) сприяє зниженню рівня мієлопероксидази крові та збільшує ендотеліальний фактор росту судин (Пархоменко та співавт., 2015).

Пошук нових шляхів попередження дисфункції ендотелію та поліпшення віддаленого прогнозу хворих на КРС продовжується. У 2013 р. дослідники X. Neal et al. виявили регуляторну мікроРНК-155. Зниження рівня даної РНК у плазмі крові пов'язане з прогресуванням дисфункції нирок та потребою у гемодіалізі.

Свою чергою у вітчизняному дослідженні мало місце підвищення рівня мікроРНК-155 у плазмі крові пацієнтів з ІМ на 7-й день після події – саме тоді, коли починаються процеси відновлення і загоювання. МікроРНК-155 корелює з активністю ендотеліальної NO-синтази та впливає на рівень оксиду азоту, що є важливим аспектом у загоюванні тканини (Пархоменко та співавт., 2015). При застосуванні Корвітину концентрація мікроРНК-155 збільшувалася у 15 разів.

При гострій СН максимальний фармакологічний ефект Корвітину спостерігався у поєднанні з активною діуретичною терапією. Що дуже важливо – даний позитивний вплив був виявлений в осіб із порушенням функції нирок при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² на тлі зів'язаного об'єму діурезу в досліджуваних групах хворих (рис. 2) (Пархоменко, Кожухов, 2013).

Таким чином, Корвітин є ефективним патогенетичним засобом в інтенсивній терапії пацієнтів із ССЗ, зокрема гострим порушенням коронарного кровообігу та ІМ, гострою і хронічною СН. Даний препарат має сприятливий профіль безпеки, та, крім основної дії, чинить протекторний вплив на нирки.

Підготувала Ольга Маковецька

Антигіпертензивна та гіполіпемічна терапія: як підвищити ефективність?

Початок на стор. 3

Біоеквівалентність генеричного препарату **Тіара Тріо®** референтному Експорж НСТ було доведено в рандомізованому перехресному клінічному дослідженні у здорових добровольців (Кравчук та співавт., 2019). Але чи доцільно призначати пацієнтові з ЦД комбінацію, що містить ГХТЗ?

На переконання Л.К. Соколової, застосування комбінації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ є цілком доречним (ESC, 2019). Коли ГХТЗ призначали як антигіпертензивний засіб, його дози значно перевищували використовувані в сучасних комбінованих препаратах. Якщо у високих дозах ГХТЗ може посилювати інсулінорезистентність, то при 12,5 мг він такого ефекту не виявляє. Крім того, серед різних антигіпертензивних препаратів є такі, що містять БРА + ГХТЗ, і завдяки добрій переносимості характеризуються низькою частотою відмов від терапії (Mancia et al., 2011).

Максим Юрійович акцентував на тому, що пацієнтам, які перенесли ІМ, після ПКВ показано статинотерапію, причому критичне значення має її системність. Хворому В.С. було призначено розувастатин по 20 мг/добу (**Превентор**, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Біоеквівалентність генеричного засобу **Превентор** референтному Крестор доведено в рандомізованому перехресному клінічному дослідженні за участю здорових добровольців (Кравчук та співавт., 2019).

Доцільно зауважити, що всі пацієнти з ЦД повинні отримувати статинотерапію для зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Хворий В.С. має дуже високий СС-ризик, і цільовий рівень ХС ЛПНЩ для нього становить <1,4 ммоль/л, тож, можливо, доцільним є призначення йому розувастатину в більшій дозі — 40 мг/добу. Любов Костянтинівна підкреслила, що в умовах пандемії COVID-19 не можна нехтувати лікуванням хронічних захворювань, зокрема статинотерапією. Якщо ці патології є некомпенсованими, ризик тяжкого перебігу COVID-19 та будь-якої іншої інфекційної хвороби різко зростає.

Як зазначив професор Соколов, через 10 років після проведення стентування пацієнтові В.С. було зроблено коронарографію лівої та правої коронарних артерій. Вона показала, що в артеріях, які під час ІМ були помірно стенозовані, прогресування атеросклерозу не відбулося. В судині, внаслідок оклюзії якої стався ІМ, спостерігався субтотальний стеноз (функціональна оклюзія), але він спричинений не рестенозом стенту, а новою атеросклеротичною бляшкою. Тож було прийняте рішення провести хворому повторне ПКВ — коронарне стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Другий стент встановили дистальніше першого, внаслідок чого повністю відновилися кровоток у магістральній артерії та кровопостачання серцевої перегородки. В осіб із ЦД часто мають місце множинні ураження, але у пацієнта В.С., завдяки оптимальній фармакотерапії та високому комплаєнсу, спостерігався локальний дефект.

На додачу, Л.К. Соколова приділила увагу сучасним рекомендаціям щодо цукрознижувальної терапії у пацієнтів із ЦД після перенесеного ІМ. Якщо раніше метою лікування ЦД було зниження рівня глікованого гемоглобіну, то нині — це оптимізація якості життя хворого та запобігання ускладненням. Якщо пацієнт належить до групи дуже високого або високого СС-ризiku, то, незалежно від рівня глікованого гемоглобіну, додатково до метформіну йому слід призначати цукрознижувальні препарати специфічних класів — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) або агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1. Дані групи препаратів прогностично сприятливіші у пацієнтів, в яких можливий розвиток СН чи хронічної хвороби нирок (ADA, 2020). Є дані про позитивні СС-ефекти та нефропротекторну дію ІНЗКТГ-2 в осіб із ЦД (Wiviott et al., 2019).

Спікери підсумували призначення, які отримав пацієнт із ЦД 2-го типу та дуже високим СС-ризиком: амлодипін/ГХТЗ/валсартан, прасугрел, метформін і дапагліфлозін, розувастатин, бісопролол, ацетилсаліцилова кислота. Через 11 років після ІМ хворий В.С. продовжує працювати та жити нормальним життям.

Як зауважила професорка М.М. Долженко, наведений клінічний випадок засвідчив, що перенесений ІМ, завдяки вчасно проведеному стентуванню, раціональній фармакотерапії та високому комплаєнсу пацієнта навіть за наявності ЦД не є викликом.



Гострою темою всіх кардіологічних форумів наразі є особливості лікування осіб із високим СС-ризиком в умовах пандемії COVID-19. Цій тематиці з акцентом на проблемі ожиріння присвятила доповідь **завідувач відділу дисліпідемії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» (м. Київ), д. мед. н., професор Олена Іванівна Мітченко**. Лектор зазначила, що ожиріння — один із найпоширеніших факторів СС-ризiku серед міського населення України: близько 30% страждає на ожиріння і ще 40% — надлишкову масу тіла. Якщо загалом у популяції АГ виявляють у 45%, то серед осіб із ожирінням І ст. таких 62%, II-III ст. — 75% (Мітченко та співавт., 2013). Пацієнтів з ожирінням відносять до групи високого ризику тяжкого перебігу COVID-19, адже на тлі ожиріння посилюється системне запалення, пов'язане з розвитком цитокінового шторму.

О.І. Мітченко звернула увагу слухачів на роль рецепторів АПФ-2 у процесі проникнення коронавірусу SARS-CoV-2 у клітини та вплив інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) іАПФ/БРА на посилення експресії цих рецепторів у легенях, СС-системі, нирках та інших органах (Fang et al., 2020). Чи означає це, що застосування даних препаратів є небажаним в осіб із COVID-19?

Ще в березні 2020 р. світові товариства висловили принципову позицію: пацієнтам, які захворіли на COVID-19, слід продовжувати приймати іАПФ/БРА. Згодом з'явилися дані, що в осіб з АГ застосування під час COVID-19 призначених раніше іАПФ/БРА поліпшує прогноз (Zhang et al., 2020).

Крім того, на Європейському кардіологічному конгресі, що проходив у режимі онлайн 29 серпня — 1 вересня 2020 р., було представлено результати рандомізованого випробування BRACE CORONA, в якому застосування чи відміна іАПФ/БРА у пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19, не впливали на ризик смерті з усіх причин. На думку професора, такий результат можна пояснити тим, що хворі перебували у стаціонарі та за потреби отримували інші препарати, а також включенням у дослідження осіб без тяжких ССЗ.

З огляду на активне використання в лікуванні АГ БРА (сартанів), спікер акцентувала на проблемі їхньої безпеки щодо наявності генотоксичних домішок. У 2018 р. у деяких препаратах, що містили сартани, було виявлено домішки нітрозаміну. Вони були відкликані по всьому світу, а контроль на виробництвах значно посилюється. Тепер на фармринку України та країн ЄС представлені лише сартани, рівень домішок нітрозаміну в яких не перевищує гранично допустимих значень. Антигіпертензивні препарати **Тіара Дуо** та **Тіара Тріо®**, що містять валсартан, мають сертифікати ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції», які гарантують відсутність генотоксичних домішок.

Також було наголошено на доцільності застосування у пацієнтів з АГ комбінації БРА та БКК (рис. 2). Адже завдяки синергійній і взаємодоповнювальній дії вони мають вищий антигіпертензивний ефект і нижчий ризик розвитку побічних явищ, ніж монопрепарати. Так, наприклад, якщо БКК забезпечують дилатацію переважно артерій та часто призводять до виникнення периферичних набряків, то БРА сприяють дилатації як артерій, так і вен, відповідно, зменшують імовірність набряків.

О.І. Мітченко докладно зупинилася ще на одному поширеному факторі СС-ризiku — дисліпідеміях, нових рекомендаціях ESC та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р. із діагностики й лікування дисліпідемій, а також можливості їхнього впровадження в Україні. Згідно з цією настановою, цільовий рівень ХС ЛПНЩ для пацієнтів групи дуже високого СС-ризiku було знижено до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), високого — до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), помірного — до 2,6 ммоль/л

(<100 мг/дл), для хворих із низьким СС-ризиком показник залишився без змін: <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл). Для осіб з атеросклеротичними ССЗ, в яких очікується поява нових СС-подій протягом майбутніх двох років, рекомендовано розглянути цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл). Такі низькі цільові значення ХС ЛПНЩ — серйозний виклик, та у Європі також поки що є труднощі з їхньою реалізацією.

Сучасні можливості підвищення ефективності гіполіпемічної терапії обговорювали на Європейському кардіологічному конгресі 2020 р. Було представлено результати крос-секційного обсерваційного дослідження DA VINCI, в якому вивчали, чи досягають пацієнти, що потребують первинної та вторинної профілактики ССЗ, цільових рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до настанов ESC/EAS 2016 та 2019 рр. (Ray et al., 2020). Загалом було обстежено 5888 пацієнтів із 18 країн Європи, зокрема 484 українці. Автори встановили, що в середньому 54% хворих досягають цільових рівнів сумарно в первинній та вторинній профілактиці, рекомендованих ESC 2016 р., та лише 33% — 2019 р. В Україні ситуація ще гірша — тільки 21% пацієнтів досягають сумарно в первинній та вторинній профілактиці цільових рівнів ХС ЛПНЩ відповідно до настанови ESC 2016 р.

Аналіз впливу різних варіантів ліпідознижувальної терапії показав, що частка пацієнтів, які досягають цільових значень ХС ЛПНЩ, зростає з підвищенням інтенсивності лікування. Так, досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ згідно з настановами ESC/EAS 2016 і 2019 рр. статинотерапія низької інтенсивності забезпечувала у 16 і 13% хворих, середньої інтенсивності — у 35 і 16%, високої інтенсивності — у 45 і 22%, поєднання статинотерапії середньої та високої інтенсивності з езетимібом — 54 і 21%, комбінація статину з інгібітором PCSK9 — 67 і 58% відповідно.

Автори дослідження зазначають, що серед пацієнтів групи дуже високого СС-ризiku лише 18% досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л, тому вкрай важливе ширше застосування нестатинних ліпідознижувальних засобів. Для України на сьогодні це є проблематичним з економічних міркувань. Тому в національних рекомендаціях Українського товариства з атеросклерозу й Асоціації кардіологів України (2017) щодо первинної та вторинної профілактики поки що лишаються цільові рівні ХС ЛПНЩ, рекомендовані ESC/EAS 2016 р. Так, у пацієнтів із дуже високим СС-ризиком показник становить <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), високим — менш ніж 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), низьким чи помірним — менш ніж 3,0 ммоль/л (<115 мг/дл). Однак цільові рівні ХС ЛПНЩ, рекомендовані ESC 2019 р., треба враховувати під час терапії та повідомляти про них пацієнта.

За словами лектора, першим кроком у лікуванні дисліпідемій є призначення статину. Доцільне застосування сучасних доступних препаратів, таких як розувастатин (**Превентор**). Другим кроком є додавання до статину езетимібу — інгібітора абсорбції ХС в тонкому кишечнику. В Україні езетиміб доступний лише у вигляді комбінації з розувастатином. Додавання до 10 мг розувастатину 10 мг езетимібу дозволяє досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ в удвічі більшій кількості пацієнтів (62,8%), ніж подвоєння дози розувастатину з 10 до 20 мг (30,6%). Також варто зауважити, що терапія комбінацією езетимібу й розувастатину сприяє зменшенню площі атеросклеротичної бляшки в осіб з ІХС (Wang et al., 2015).

Третій крок у лікуванні дисліпідемій — додавання інгібітора PCSK9 (пропротеїн конвертази субтилізину/кексину 9-го типу). PCSK9 — ключова ланка в регуляції обміну ліпідів крові за рахунок участі в деградації рецепторів ЛПНЩ. У дослідженні FOURIER (2017) інгібітор PCSK9 еволокумаб порівняно із плацебо стійко знижував рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 59%, що відповідало 0,78 ммоль/л. Також було встановлено, що терапія еволокумабом протягом трьох років достовірно знижувала ризик СС-подій та пов'язаної із ними смерті. В Україні еволокумаб вже зареєстрований, але застосовується рідко через високу вартість. У більшості європейських країн інгібітори PCSK9 входять до програми відшкодування.

Стосовно лікування гіпертригліцеридемії, коли рівень тригліцеридів (ТГ) становить >2,3 ммоль/л, професор зазначила, що препаратами першого вибору для пацієнтів групи високого СС-ризiku є статини. У разі їхньої неефективності (ТГ — 1,5-5,6 ммоль/л) слід розглянути комбінацію статинів та ікосапент етилу або високоочищеного етилового ефіру ейкозапентаєнової кислоти (2 г двічі на добу) (ESC/EAS, 2019).

Олена Іванівна також приділила увагу новим ліпідознижувальним препаратам, що обговорювалися на Європейському кардіологічному конгресі 2020 р. Так, наприкінці 2019 р. Управління з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) ухвалило до застосування з метою зниження рівня ХС ЛПНЩ бемпедойну кислоту, що блокує утворення ХС у печінці шляхом пригнічення активності АТФ-цитратліази. Невдовзі очікується реєстрація інклісирану, що являє собою малі інтерферувальні РНК, які перешкоджають трансляції PCSK9. За результатами дослідження ORION, інклісиран знижує рівень ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% у 72% пацієнтів. Інклісиран демонструє принципово новий підхід до лікування дисліпідемій: якщо статини пацієнт має отримувати кожного дня, інгібітори PCSK9 — один раз на два тижні, то інклісиран — один раз на шість місяців. При цьому вартість двох ін'єкцій інклісирану зіставна з такою річного курсу статинів.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



Рис. 2. Комбінація БРА та БКК: синергічна антигіпертензивна дія, комплементарні клінічні ефекти
Примітка: Адаптовано за M. Destro et al., 2010.

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Антикоагулянтна терапія після перинного ЧКВ у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка	8
Фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів в одній таблетці у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням: ефективно, тому що зручно	13
С.М. Коваль	13
Тактика ведення пацієнтів з АГ та супутньою серцево-судинною патологією	16
Підбір антикоагулянтної терапії для постійного застосування	18
Венозний тромбоемболізм: діагностика та лікування	20
Вторинна профілактика венозного тромбоемболізму в пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії: показання, тривалість та оптимальні препарати	22
Я.М. Лутай	22
Аспекти антигіпертензивної терапії в умовах сьогодення	25
Лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: пошук балансу між українськими реаліями та міжнародними рекомендаціями	29
Поліпшення прогнозу кардіологічного пацієнта: чи всі механізми використані?	37
Стратегія вибору антикоагулянтної терапії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь	39
Особливості антиаритмічної терапії при фібриляції передсердь в амбулаторних умовах	41
Лікування артеріальної гіпертензії: перевірені кроки та голос сучасності	48
ЕКГ-діагностика інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності: звертаємося до підручника	49
Порушення енергетичного обміну міокарда і мозку як спільна терапевтична мішень у пацієнтів похилого віку	52

РЕВМАТОЛОГІЯ

**Комплексний регіонарний больовий синдром I типу:
питання генезу, діагностики та лікування 44**

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Лікування серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка 30

Як діагностувати серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду: алгоритм HFA-PEFF	33
---	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Антигіпертензивна та гіполіпемічна терапія:
як підвищити ефективність? 3**

**Гострий кардіоренальний синдром:
клініко-патофізіологічні паралелі
в інтенсивній терапії** 5

**Складний коморбідний пацієнт:
як об'єднати зусилля спеціалістів 10**

Метааналіз даних щодо впливу статинів на перебіг COVID-19	14
--	----

**Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет:
що первинне, наскільки тісний взаємозв'язок
і яка оптимальна лікувальна тактика? 19**

**Мультидисциплінарний підхід до запобігання
серцево-судинним ускладненням: місце статинотерапії 27**

Проблема подолання рефрактерності до гіпотензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічними порушеннями 43

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну в лікуванні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок	46
--	----



Ксарелто®:

- ефективна профілактика інсульту та в 2 рази нижчий ризик фатальних кровотеч*
- краще збереження функції нирок#

20%
зниження
ризиків смерті
від серцево-судинних
подій⁵ у пацієнтів
із НФП та ЦД⁵

**Просте та зручне дозування Ксарелто®
з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,5}**

Застосовувати з обережністю пацієнтам із КпКр 15–29 мл/хв. Не рекомендовано до застосування пацієнтам із КпКр <15 мл/хв. Ксарелто® 20 мг 1 р/д: для пацієнтів із нФП і КпКр ≥50 мл/хв. Ксарелто® 15 мг 1 р/д: для пацієнтів із нФП і КпКр 30–49 мл/хв.

[illegible][illegible][illegible]

* Матерія на увазі ефективність Ксарелто® у профілактиці інсульту та системної (включаючи кровоотеч) не відрізнялась у групі терапії варфарином та ривароксабаном.
 † При застосуванні Ксарелто® у порівнянні з АВК згідно з результатами дослідження.
 ‡ Зниження відносного ризику смерті від серцево-судинних подій при застосуванні Ксарелто® порівняно з АВК.

Ксарелто® у пацієнтів з нПП та цукровим діабетом у порівнянні з АВК за результатами вітаміну К: **p/d** – різниця на добу; **K/Cr** – кліренс креатиніну.

post hoc аналізу дослідження ROCKET AF.¹⁴

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation: a randomised trial. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
2. Yao X, Tang X, Genth R, et al. Risk Reduction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120(2):262-263; doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.087.
3. Clemens D, Reutzel K, Sauter R, et al. Rivaroxaban in Atrial Fibrillation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US Market Claims Database Analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1025-1036.
4. Benckis JM, Aboumrad H, Kohnen S, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Warabound Cross-Over, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):675-682.
5. Kirchhof P, Raetzke G, Kim Y, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Am J Cardiol*. 2018;122(2):14-153.

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



Інформація про лікарський засіб. Для медичних та фармацевтичних працівників

Здоров'я України[®]

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Антикоагулянтна терапія після первинного ЧКВ у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та дисфункцією лівого шлуночка

У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) та його дисфункцією спостерігається підвищений ризик тромбозу ЛШ (ТЛШ), що може призвести до розвитку системної емболії та навіть смерті. Раніше тромболітична терапія передбачала проведення короткочасної антикоагуляції з використанням низькомолекулярного гепарину під час госпіталізації, що суттєво знижувало ризик ТЛШ, але на сьогодні ефект цього профілактичного підходу лишається до кінця не ясним. Р. Chen et al. провели дослідження з метою оцінки впливу постпроцедурної антикоагулянтної терапії (ППАТ) із застосуванням еноксапарину на додаток до подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) після первинного коронарного втручання (ЧКВ) у таких пацієнтів. Отримані результати опубліковані у виданні *Circulation Journal* (2020; 84: 1728-1733).

Частота розвитку ТЛШ зменшилася із появою первинного ЧКВ та рутинного використання ПАТТ. Однак, за даними метааналізу, в 9,1% хворих на ГІМ передньої стінки ЛШ виникав ТЛШ (Robinson et al., 2016). У попередніх рекомендаціях варфарин вказувався як терапевтичний варіант для осіб із підвищеним ризиком формування ТЛШ, сьогодні його призначають у межах профілактики на додаток до ПАТТ після первинного ЧКВ (O'Gara et al., 2013; Steg et al., 2012). Однак результати нещодавніх досліджень та метааналізу не підтверджують переваг додаткового використання варфарину в таких пацієнтів, оскільки при його застосуванні смертність не знижується, а частота великих кровотеч зростає (Le May et al., 2015; Shavadia et al., 2017; Moulson et al., 2017).

Лікування низькомолекулярним гепарином асоційоване з нижчим ризиком геморагій, ніж при застосуванні варфарину, тож він являє собою кращий інструмент для профілактики розвитку ТЛШ. Однак не ясно, чи зберігається ця профілактична користь після проведення первинної ЧКВ відповідно до сучасної клінічної практики (Kontny et al., 1997). Згідно з останніми рекомендаціями щодо терапії хворих на ІМ із підйомом сегмента ST, рутинне введення низькомолекулярного гепарину після первинного ЧКВ використовувати недоцільно (Ibanez et al., 2018).

Окрім того, роль ППАТ як профілактики розвитку ТЛШ у пацієнтів із високим ризиком на сьогодні не було чітко встановлено. Тож Р. Chen et al. (2020) виконали дослідження, метою якого було оцінити ефект внутрішньолікарняної ППАТ із застосуванням еноксапарину після первинного ЧКВ щодо зниження частоти ТЛШ в осіб із переднім ГІМ та дисфункцією ЛШ, а також зв'язок лікування із 30-денними клінічними наслідками.

Матеріали й методи дослідження Популяція пацієнтів

У ретроспективне дослідження було включено 426 пацієнтів, що на момент госпіталізації мали передній ГІМ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ $\leq 40\%$ та проходили первинне ЧКВ у період з січня 2011 по грудень 2016 рр. Діагноз ГІМ передньої стінки ЛШ базувався на таких ознаках, як біль за грудиною тривалістю >30 хв, стійке підвищення сегмента ST ($\geq 0,2$ мВ) або наявність зубців Q у прекардіальних відведеннях (V_1-V_6) на електрокардіограмі у 12 відведеннях, а згодом був підтверджений збільшенням серцевих маркерів. Наявність ТЛШ оцінювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії, яку проводили протягом 48 год після

госпіталізації (вихідні дані) та повторювали через 30 днів спостереження.

Пацієнтів розподілили на дві групи: ті, хто отримував (39,4%) чи не отримував ППАТ (60,6%). Рутинна ППАТ, рішення щодо проведення якої приймав лікар, передбачала використання еноксапарину (1 мг/кг, максимальна доза — 100 мг, підшкірно кожні 12 год) після первинного ЧКВ упродовж семи днів. Істотної різниці між групами щодо базових характеристик, лабораторних показників та клінічної оцінки не спостерігалось.

З аналізу були виключені: пацієнти із ТЛШ або іншими показаннями до антикоагуляції, включно з фібриляцією передсердь, механічними клапанами, тромбозом глибоких вен тощо; особи із протипоказаннями до антикоагулянтної терапії; хворі, яким провели екстрене чи планове ЧКВ відразу після тромболізу; пацієнти, медичні записи яких були неповними або ж дані відсутні.

Стандартна терапія

Усі пацієнти отримували 300 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та навантажувальну дозу інгібітора рецепторів $P2Y_{12}$ (300 мг клопидогрелю або 180 мг тікагрелору) перед первинним ЧКВ. Також хворим вводили нефракціонований гепарин внутрішньовенно болюсно з урахуванням ваги для досягнення активованого часу згортання крові 200–250 с під час процедури. Додатковий гепарин використовували у дозі залежно від активованого часу згортання.

Застосування інгібітора глікопротеїну IIb/IIIa (тирофібану) було залишене

на розсуд лікаря. За можливості проводили пряме стентування. Лікування після ЧКВ передбачало ПАТТ із позитивним прийманням 100 мг/добу АСК та 75 мг/добу клопидогрелю протягом щонайменше 12 місяців. Бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та статини призначали згідно з чинними рекомендаціями.

Кінцеві точки

Первинну кінцеву точку становив ТЛШ, діагностований через 30 днів за допомогою ехокардіографії. Вторинними кінцевими точками були 30-денна смертність, емболічні події та великі кровотечі. Емболічні ускладнення визначали як ішемічний інсульт відповідно до оцінки за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (NIHSS) і даних магнітно-резонансної томографії та периферичну емболію, підтверджену ангіографією. Велику кровотечу визначали як внутрішньочерепний крововилив, зниження концентрації гемоглобіну ≥ 5 г/дл або абсолютне зниження гематокриту $\geq 15\%$ згідно з критеріями тромболізу при ІМ (Chesebro et al., 1987).

Статистичний аналіз

Безперервні змінні перевіряли на предмет нормального розподілу за допомогою критерію узгодженості Колмогорова — Смірнова. Безперервні дані були представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення або міжквартильний діапазон у разі ненормального розподілу та зіставлені шляхом використання

t-критерію Ст'юдента. Категорійні дані порівнювали за допомогою критерію χ^2 -квдрат або точного тесту Фішера. Багатовимірний логістичний регресійний аналіз слугував для врахування різниці у базових характеристиках. Всі статистичні тести виконували із застосуванням програмного забезпечення SPSS (версія 17.0). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати дослідження

Учасники групи ППАТ частіше отримували статини та іАПФ / блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Пароксизмальна фібриляція передсердь спостерігалася у 19 пацієнтів: 4,2% у групі ППАТ та 4,6% у хворих, що не отримували дане лікування.

На момент госпіталізації та через 30 днів після виписки пацієнти, які отримували ППАТ із застосуванням еноксапарину, мали значно нижчу частоту ТЛШ (2,4 vs 8,1%). У хворих на ППАТ порівняно із тими, хто її не отримував, спостерігалася тенденція до зменшення загальної смертності (2,4 vs 4,8%) та емболічних подій (1,8 vs 3,5%), але вона була статистично незначущою. Зокрема, у 3 із 168 пацієнтів групи ППАТ та 9 із 258 осіб, яким її не призначали, зафіксовано 2 і 7 ішемічних інсультів, 1 та 2 периферичні емболії відповідно. Частота великих кровотеч була зіставною між групами. Детальні результати загальних 30-денних клінічних наслідків наведені в таблиці.

Як показано на рисунку, суттєве зниження частоти ТЛШ при проведенні ППАТ із використанням еноксапарину відзначалося навіть після коригування результатів з урахуванням різниці у вихідних характеристиках пацієнтів, які включали цукровий діабет, гіперліпідемію або інсульт в анамнезі, гостру серцеву недостатність за Кілліпом, використання інгібітора рецепторів $P2Y_{12}$, статинів чи іАПФ/БРА, багатосудинне ураження та ангіопластику променевої артерії. Незалежна кореляція між ППАТ і смертністю, емболічними подіями та основними кровотечами була відсутня.

Висновки

Пошук безпечних та ефективних стратегій для профілактики ТЛШ у пацієнтів із високим ризиком є вкрай важливим. У дослідженні Р. Chen et al. (2020) ППАТ із використанням еноксапарину після первинного ЧКВ була незалежним чинном пов'язана зі зниженням частоти ТЛШ у пацієнтів із переднім ГІМ та дисфункцією ЛШ. Також варто зауважити, що частота великих кровотеч у групі ППАТ не зростала. Усі включені хворі отримували ППАТ щонайменше один місяць, і більшості з них (98%) було рекомендовано продовжувати терапію протягом 12 місяців.

Отже, короткочасна ППАТ із застосуванням еноксапарину може бути ефективною та безпечною стратегією для запобігання розвитку ТЛШ без підвищення ризику кровотечі. Однак необхідне проведення масштабних проспективних рандомізованих досліджень із тривалишим періодом спостереження для додаткового вивчення ефекту ППАТ.

Підготувала **Олена Коробка**

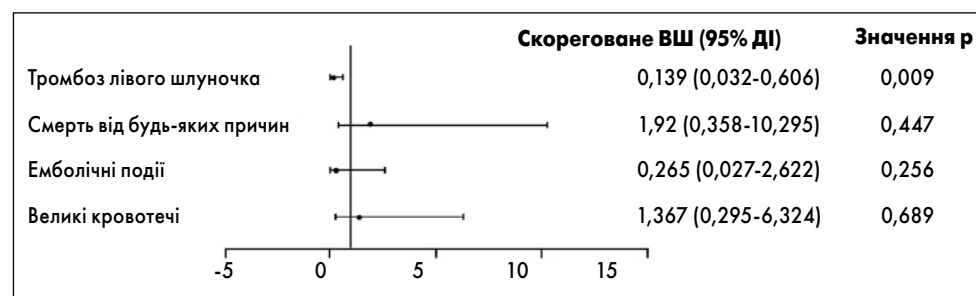


Рисунок. Скореговані результати через 30 днів спостереження

Примітки: ДІ – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів.

Таблиця. Загальні клінічні наслідки через 30 днів спостереження			
Первинні результати	ППАТ (n=168)	Без ППАТ (n=258)	Значення p
Розвиток ТЛШ	4 (2,4)	21 (8,1)	0,013
Вторинні результати			
Смертність	4 (2,4)	12 (4,8)	0,228
Емболічні події	3 (1,8)	9 (3,5)	0,379
Ішемічний інсульт	2 (1,2)	7 (2,7)	
Периферична емболія	1 (0,6)	2 (0,8)	
Великі кровотечі	5 (3)	6 (2,3)	0,759
Інтракраніальні	1 (0,6)	2 (0,8)	
Гастроінтестинальні	2 (1,2)	3 (1,2)	
Ретроперитонеальні	1 (0,6)	0 (0)	
Урогенітальні	0 (0)	1 (0,4)	
Місце перфорації артерії	1 (0,6)	0 (0)	

Примітка: Дані наведені у п (%).

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»
- 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»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- 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
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

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

Газету віддруковано в ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50.
Підписано до друку: листопад 2020 р.
Замовлення № 0648. 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 2021 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 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

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

Передплатний індекс — 37639
Періодичність виходу — 6 разів на рік
Вартість передплати:
• на 1 номер — 50 грн
• на 6 місяців — 150 грн
• на 12 місяців — 300 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA763218420000026002053017873 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 321842, код ЄДРПОУ 41393830;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон/факс відділу передплати: (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 763218420000026002053017873

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37639)		

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

Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA 763218420000026002053017873

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 321842

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37639)		

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

ПОВІДОМЛЕННЯ
Касир

КВИТАНЦІЯ
Касир

Складний коморбідний пацієнт: як об'єднати зусилля спеціалістів

Коморбідність – наявність в одного пацієнта двох або більше соматичних чи психічних захворювань, які пов'язані між собою патогенетичним механізмом або співпадають у часі. При цьому мають місце додаткова клінічна картина, ускладнення та перебіг, не властиві основній патології, а також суттєвий вплив на якість і тривалість життя хворого. Проблеми ведення коморбідного пацієнта було присвячено науково-практичній школі, організовану Всеукраїнською асоціацією ревматологів України за підтримки компанії Sandoz, що відбулася у режимі онлайн 7 вересня 2020 року.



Із вступним словом до учасників заходу звернувся модератор заходу, президент Всеукраїнської асоціації ревматологів України, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), академік НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко. Спікер зазначив, що проблемою доказової медицини є відбір пацієнтів у дослідження за жорсткими критеріями, що не відображає ситуації у реальній клінічній практиці. Так, поза межами доказової медицини опинилися коморбідні хворі, терапія яких потребує залучення лікарів різного фаху та індивідуального підходу. Яскравим прикладом є серцево-судинна (СС) коморбідність у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА).

Фактори коморбідності у пацієнтів із РА

Діагностика та лікування коморбідних станів при запальних захворюваннях суглобів залишається однією з найбільш складних і не вирішених проблем сучасної ревматології та терапії не тільки в Україні, але й в усьому світі. Актуальність проблеми коморбідності зумовлена насамперед тим, що вона спостерігається серед молодих осіб працездатного віку і призводить до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті.

Запальні захворювання суглобів, зокрема РА, асоціюються з підвищеною захворюваністю та смертністю внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ). Було досліджено, що персистуюче системне запалення при РА призводить до збільшення смертності в цій категорії хворих (Sattar, 2003, 2007).

Тому на даний час РА визнано незалежним фактором СС-ризiku та розроблено міжнародні рекомендації щодо моніторингу й профілактики ССЗ. Крім того, виявлено зв'язок між маркерами тяжкості або активності РА, такими як ревматоїдний фактор чи швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), і зменшенням тривалості життя пацієнтів (Mikuls, 2011). Попередньо було показано зниження смертності при прийомі метотрексату в пацієнтів із високою активністю РА (Krause, 2000; Choi, 2002).

Академік В.М. Коваленко також звернув увагу на проблему хронічного болю, що є окремою нозологічною одиницею та через значну поширеність набуває масштабів пандемії. Хронічний біль – симптом більшості ревматичних хвороб, що бере участь у формуванні психосоматичної коморбідності, яка має суттєвий несприятливий вплив на розвиток та перебіг ССЗ та ревматичних захворювань.

Стратегії адекватного контролю активності РА



Старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Олексіївна Гарміш розповіла про терапевтичні стратегії адекватного контролю активності РА у хворих, зокрема із застосуванням біологічних препаратів, на прикладі клінічного випадку.

Пацієнтка Х – жінка віком 55 років у перименопаузі. Захворіла на РА у 54 роки, в дебюті (03.2019) мала артрит двох суглобів – проксимального міжфалангового та п'яного фалангового суглобів 4-го пальця правої кисті; за два місяці (05.2019) розвинувся поліартрит із ранковою скутістю: кількість болючих суглобів (КБС) – 16, кількість припухлих суглобів (КПС) – 14. Тести на ревматоїдний фактор (РФ) та антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (анти-ЦЦП) негативні. На магнітно-резонансній томографії (МРТ) правої кисті виявлено проліферативний синовіт 1-5-го проксимальних міжфалангових суглобів.

Ревматолог встановив діагноз «серонегативний РА». Хвора мала супутню патологію: гепатити А і В в анамнезі, жовчнокам'яну хворобу, гіперхолестеринемію, а також невропатичний біль у стопах, який порушував нічний сон, посилював інтенсивність болю в інших суглобах, спричиняв тривожно-депресивний стан.

Як стартову терапію пацієнтці було призначено 15 мг метотрексату та глюкокортикоїди. Вже за місяць метотрексат довелося відмінити через підвищення рівня трансаміназ та біль у ділянці печінки. Після нормалізації показників хворій призначили лефлюнамід. Останній протягом місяця показав позитивний ефект, але на тлі нормального рівня трансаміназ у пацієнтки розвинулася печінкова коліка, і лефлюнамід було відмінено. Як наслідок, на 6-й місяць лікування ремісії досягнуто не було, що стало сигналом для заміни терапії.

Олена Олексіївна нагадала клінічні критерії ремісії РА Американського коледжу ревматологів / Європейської ліги з боротьби із ревматизмом (ACR/EULAR Boolean):

- КБС ≤ 1 ;
- КПС ≤ 1 ;
- рівень С-реактивного білка (СРБ) ≤ 1 мг/дл;
- оцінка пацієнтом активності захворювання за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10 (ВАШ) ≤ 1 .

Сьогодні клінічне обстеження є стандартом моніторингу активності РА та оцінки ефективності лікування, а ультразвукове дослідження використовують для діагностики, зокрема диференціальної (Carpodali, Smolen, 2018).

У 2019 р. експерти EULAR вперше виділили фактори несприятливого перебігу РА, як-то постійна помірна/висока активність згідно з валідованими індексами оцінки активності хвороби, які включають підрахунок припухлих суглобів (зокрема КБС, КПС), незважаючи на застосування хворобомодифікуючих препаратів (ХМП), високі показники ШОЕ і СРБ, позитивні тести на РФ, анти-ЦЦП, ранні ерозії, неефективність/непереносимість ≥ 2 базисних ХМП тощо (Smolen et al., 2020).

Отже, згідно з рекомендаціями EULAR, за наявності факторів несприятливого прогнозу в II фазі лікування РА додають базисний біологічний ХМП або інгібітор янускінази. Таким чином, пацієнтці Х за непереносимості двох базисних синтетичних ХМП окрім глюкокортикоїдів було призначено фактор некрозу пухлини (ФНП)- α адалімумаб у дозі 40 мг один раз на два тижні (11.2019). За півроку (05.2020) спостерігалася ремісія РА, ГК відмінили. Але в липні 2020 р. з економічних причин хвора була змушена відмовитися від застосування адалімумабу. Що ж відбувається після відміни біологічної терапії у пацієнтів із РА?

За результатами дослідження РОЕТ (2016), у хворих на пізніх стадіях РА, які отримували блокатори ФНП принаймні протягом 12 місяців та мали ремісію РА, відміна цих препаратів при збереженні всіх інших призначень призводила до розвитку загострення протягом одного року в кожному другому випадку. В контрольній групі пацієнтів, які продовжили отримувати блокатор ФНП та інші ліки в тих самих дозах, загострення розвинулося лише у 18%.

Подальші дослідження дозволили виявити фактори, які зумовлюють утримання ремісії (Centola et al., 2013):

- використання моноклональних антитіл до ФНП замість блокаторів рецепторів до ФНП (етанерсепт);
- тривалість хвороби ≤ 10 років;
- низька/помірна активність РА за новим індексом MBDA, який, окрім клінічних ознак, враховує сім біомаркерів.

Що робити пацієнтові, який за фармакоекономічних причин не може застосовувати оригінальний біологічний препарат? На даний час альтернативою оригінальним препаратам є біосиміляри (БС). За визначенням Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), біосиміляр – це біологічний продукт, який дуже схожий на існуючий референтний препарат, затверджений FDA, і не має клінічно значущих відмінностей від нього. На сьогодні у світі 8 із 10 найдорожчих препаратів – біологічні агенти: три з них використовуються для лікування запальних захворювань суглобів, сім – схвалені до застосування БС (Urquhart et al., 2020). Впровадження БС, завдяки зниженню їхньої вартості, дозволяє системі охорони здоров'я поліпшити доступ пацієнтів до лікування та одночасно заощадити значні кошти. За прогнозами вже 2022 р. 54% ринку біологічних агентів займатимуть БС.

Спікерка звернула увагу слухачів на відмінності між БС та генеричними засобами. Генерик відтворює оригінальний лікарський засіб; його активний фармацевтичний інгредієнт ідентичний оригінальному, хоча може мати іншу форму випуску. Для схвалення генерика достатньо доведення біоеквівалентності оригінальному препарату. Натомість БС – це версія активної молекули, яку містить вже схвалений оригінальний

біопрепарат; активний інгредієнт і форма випуску БС повинні бути максимально подібними до оригіналу. Згідно з регуляторними процедурами FDA та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), для схвалення БС достатньо його зіставності з оригінальним біопрепаратом в аналітичній фазі дослідження (припустимі незначні варіації поверхневих глікопротеїнів, при повній ідентичності послідовності амінокислот) за відсутності клінічно значущих відмінностей у якості, безпеці та ефективності.

Якщо час виходу генерика на ринок становить 2-3 роки та потребує залучення 20-50 здорових добровольців для визначення біоеквівалентності, то для БС необхідно витратити практично стільки ж часу та ресурсів, як для оригінальних біологічних засобів: 7-8 років до виходу на фармринку та клінічні випробування I і III фаз за участю близько 500 пацієнтів. Окрім того, якщо під час розробки оригінального біопрепарату ключовий етап полягає у доведенні ефективності за кожним показанням у клінічних випробуваннях III фази, то основою доказової бази для схвалення БС є дані аналітичної та доклінічної фаз, а саме доведення подібності молекули оригінальної.

Такий підхід може викликати застереження щодо БС, адже постають запитання: чи достатньо проведення фази I/III клінічних досліджень за 1-2 показаннями задля підтвердження ефективності та безпеки БС? Чи можливо проводити екстраполяцію даних одного дослідження з одною нозологічною формою на інші показання, які є в оригінатора? Суворі вимоги FDA та EMA до аналітичної фази досліджень БС гарантують ствердну відповідь на ці запитання. Занепокоєння із приводу того, що заміна оригіналу на БС несе ризик імуногенності, розв'язано дослідження V. Strand et al. (2020). За отриманими даними, це не веде до виникнення імуногенності, а наявні у хворих нейтралізуючі антитіла до препарату не впливають на ефективність і безпеку терапії.

За даними опитування онкологів та онкогематологів у 2017 р., близько 50% мали побоювання щодо співставності ефективності та безпеки БС оригінаторам (Cohen et al., 2017). Більшою мірою феномен недовіри до БС можна пояснити великою кількістю суперечливих даних у науковій літературі та засобах масової інформації. Негативні очікування як пацієнта, так і лікаря також здатні впливати на показники ефективності та безпеки. Цей феномен у науковій літературі визначено як ноцебо-ефект – погіршення наявних симптомів або появу нових. У різних дослідженнях після переходу на БС у хворих зафіксовано низку симптомів без патогенетичної основи, які були проявом ноцебо-ефекту та стали причиною відміни препарату (Cantini et al., 2020).

О.О. Гарміш акцентувала увагу на важливості запобігання ноцебо-ефекту шляхом навчання лікарів та пацієнтів, постійного ознайомлення з новою науковою літературою, позитивного налаштування щодо інноваційних методів терапії. У разі призначення БС необхідно ретельно вивчити «паспорт» продукту (а саме якими регуляторними органами препарат був схвалений до застосування і в яких країнах світу проводили клінічні дослідження), переконатися у встановленому діагнозі, мати об'єктивне підтвердження запальних змін, оцінити ментальне здоров'я хворого та сформувати у нього довіру, комплаєнс і позитивне мислення. Пацієнтові слід надати повну зрозумілу інформацію про перебіг лікування, попередити про потенційні побічні ефекти та пояснити, як їм можна запобігти.

На завершення лекторка зазначила, що сучасні лікарі творять історію біологічної терапії, та закликала до призначення БС, які дозволяють отримати безцінний досвід розв'язання складних ревматологічних задач.

Аспекти статинотерапії у пацієнтів із системним запаленням



Старший науковий співробітник, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко, продовжуючи розгляд клінічного випадку пацієнтки Х, висвітлювала основні аспекти статинотерапії в осіб із системним запаленням. Спікерка зазначила, що у розвитку атеросклерозу принципову роль відіграють три патогенетичні «кити»: дисфункція ендотелію, оксидативний стрес і системне запалення. Останнє спостерігається в осіб із хронічними запальними захворюваннями, такими як РА.

У 2017 р. були представлені результати дослідження CANTOS, в якому вивчали вплив пригнічення системного запалення на ризик СС-подій у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), мали рівень високочутливого СРБ ≥ 2 мг/л та застосовували статини для підтримання рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у межах 1,8 ммоль/л. Учасники отримували канакинумаб один раз на три місяці, що є МКА проти прозапального ІЛ-1 β , або плацебо. Через п'ять років спостереження у групі канакинумабу порівняно із плацебо на 40% знизився вміст високочутливого СРБ та на 15% – ризик СС-ускладнень (як-то ІМ, інсульт, СС-смерть). Тобто зменшення системного запалення дозволяє знизити СС-ризик незалежно від рівня ХС ЛПНЩ (Ridker et al., 2017).

На додаток, отримано дані щодо ефективності низьких доз протизапального препарату колхіцину в межах вторинної профілактики ССЗ. Так, J.-C. Tardif et al. (2019) показали, що колхіцин по 0,5 мг/добу сприяє значному зниженню ризику ішемічних СС-подій у пацієнтів, що перенесли ІМ, порівняно із плацебо. У дослідженні LoDoCo2 використання колхіцину в тій самій дозі приводило до зменшення вірогідності СС-ускладнень в осіб з ішемічною хворобою серця (Nidorf et al., 2020).

Отже, системне запалення у пацієнтів із РА провокує більш ранній розвиток та швидке прогресування атеросклерозу. Чи варто призначати таким хворим статини для зниження ризику СС-ускладнень? Часткову відповідь на це запитання дало дослідження TRACE RA, в якому порівнювали СС-ризик у пацієнтів, які отримували або не отримували аторвастатин у дозі 40 мг/добу додатково до базової терапії РА. Через 2,5 роки у групі аторвастатину кумулятивна частота СС-ускладнень була приблизно на третину нижча, ніж у контрольній групі, але результат не досяг статистичної достовірності. Ймовірно, це свідчить про те, що не у всіх хворих на РА статинотерапія є доцільною. Однак також було показано, що застосування статинів в осіб із РА виявилось безпечним. Додавання статинів до метатрексату не призводило до значущого підвищення частоти печінкових і м'язових побічних ефектів та не впливало на перебіг РА (Kitas et al., 2019).

Лариса Анатоліївна повернулася до розгляду клінічного випадку пацієнтки Х із позиції кардіолога. Лекторка звернула увагу на її ліпідний спектр крові: за високого рівня загального ХС (7,1 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (4,3 ммоль/л) хвора мала досить високу концентрацію ліпопротеїнів високої щільності (2,2 ммоль/л), що було оптимістичним моментом. Також позитивним фактором став нормальний вихідний рівень печінкових трансаміназ.

Оцінка за шкалою SCORE показала, що СС-ризик у пацієнтки Х був низький, і вона не потребувала статинотерапії. Проте у рекомендаціях із лікування дисліпідемій, зокрема ESC/EAS (2019), у випадках, коли наявні модифікатори ризику, зокрема хронічні запальні захворювання, вказано на доцільність провести доплерографію судин для виявлення клінічно значущого атеросклерозу та комп'ютерну томографію – для визначення індексу кальцію. Доплерографія дозволила встановити у пацієнтки Х стенозуючий гемодинамічно незначущий атеросклероз сонних артерій (стенозування просвіту <50%). Зазвичай без модифікаторів ризику при таких результатах статини не показані. Але наявність у хворої РА та гіперхолестеринемії підвищує СС-ризик до високого та диктує необхідність призначення статинотерапії з метою первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ.

Вибір конкретного препарату значною мірою залежить від його переносимості. Для мінімізації печінкових побічних ефектів пацієнтці Х було призначено розувастатин у початковій дозі 10 мг. За місяць рівень ХС ЛПНЩ знизився із 4,3 до 2,4 ммоль/л, профіль трансаміназ не змінився.

На даний час застосування статинів з метою первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ показане пацієнтам із дуже високим, високим або помірним ризиком ССЗ, субклінічним атеросклерозом, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, сімейною гіперхолестеринемією, значно підвищеним рівнем ХС (загальний ХС >8, ЛПНЩ >4 ммоль/л) або артеріального тиску (>180/110 мм рт. ст.) (ESC, 2019).

Докази того, що статинотерапія дієва у первинній профілактиці із артеріальною гіпертензією (АГ) і високим ризиком ССЗ, з'явилися ще 2003 р. у дослідженні ASCOT-LLA, в якому застосування 20 мг аторвастатину протягом трьох років зменшувало вірогідність серцевих катастроф на 29% та інсультів – на 27% (Sever et al., 2003). У випробуванні JUPITER розувастатин довів ефективність у первинній профілактиці ССЗ у хворих із низьким ризиком: лікування препаратом у дозі 20 мг протягом чотирьох років асоціювалося зі зниженням відносного ризику СС-ускладнень на 44% порівняно із плацебо (Ridker et al., 2008). У дослідженні HOPE-3 в пацієнтів із помірною імовірністю ССЗ при використанні 10 мг розувастатину відносний ризик інсульту знижувався на 30%, а ІМ – на 35% (Yusuf et al., 2016).

Якщо статинотерапія з метою первинної профілактики ССЗ лише наразі набуває поширення, то її ефективність у вторинній профілактиці давно не викликає сумніву. Пацієнти з ішемічною хворобою серця (що перенесли ІМ, реваскуляризацію, зі стенокардією), після ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки, із захворюваннями артерій нижніх кінцівок потребують високоінтенсивної статинотерапії для сповільнення прогресування атеросклерозу та запобігання повторним СС-подіям (ESC, 2019). У вторинній профілактиці ССЗ рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ поступово знижується: нині він становить <1,4 ммоль/л і потребує залучення до лікування, окрім статинів, інших препаратів, наприклад езетимібу, який інгібує всмоктування ХС у кишечнику, або інгібіторів PCSK9.

Доповідачка відзначила таку проблему статинотерапії, як низький комплаєнс пацієнтів та, відповідно, недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ (Kotseva et al., 2020). Однією із причин цього є побоювання побічної дії статинів. Так, при тривалому застосуванні даної групи препаратів у пацієнтів із/без ЦД може зростати рівень глюкози (Sukhija et al., 2009). Але при порівнянні цього ризику із тим, який потужний ефект статинотерапія має щодо запобігання ССЗ у хворих на ЦД, її доцільність не викликає сумнівів (Arka et al., 2007).

Також серед несприятливих ефектів статинів треба відзначити м'язові симптоми, як-то міалгія та м'язова слабкість, що переважно симетричні й проксимальні, виникають у м'язах стегон, сідниць і спини. М'язові симптоми мають тенденцію до раннього початку (4–6 тижнів від старту терапії), можуть виникати після збільшення дози або додавання препарату взаємодії. Найвищий ризик їхнього розвитку виявлено в осіб віком >80 років, переважно жінок із низькою вагою. Серед статинів найнижча частота м'язових побічних реакцій характерна для розувастатину.

Ще одне побоювання пацієнтів щодо статинів – імовірність розвитку еректильної дисфункції – не має підґрунтя. У дослідженні HOPE-3 погіршення еректильної функції протягом п'ятих років спостереження відзначали всі хворі з помірним ризиком ССЗ, при цьому достовірної різниці між групами, які отримували розувастатин або плацебо, не було виявлено (Joseph et al., 2018). У метааналізі 12 досліджень J.V. Kostis et al. (2019) встановили, що статини можуть поліпшувати еректильну функцію, адже позитивно впливають на ендотелій.

Насамкінець Лариса Анатоліївна звернула увагу слухачів на результати нещодавно опублікованого метааналізу. Було продемонстровано, що попередня статинотерапія за показаннями на 30% знижує ризик тяжкого перебігу або смерті внаслідок коронавірусної хвороби COVID-19 (Kow, Hasan, 2020).

Проблеми неврологічного і психіатричного характеру в осіб із РА та труднощі терапії



Професорка кафедри неврології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Миколаївна Слободін розповіла про проблеми неврологічного та психіатричного характеру, що можуть виникати у хворих на РА та ускладнювати терапію. Вона нагадала слухачам, що пацієнтка Х, випадок якої розглядали попередні лектори, скаржилася на

біль у стопах та порушення сну через біль. Подібні ситуації трапляються нерідко: у хворого на РА, незважаючи на правильно встановлений діагноз та призначене лікування, зберігається больовий синдром, що призводить до порушення сну та розвитку депресії. Пацієнт починає сумніватися в тому, що діагноз коректний, а терапія адекватна і самостійно відміняє її. Чому ж у хворого на РА, попри лікування, може зберігатися біль? На думку лекторки, причинами цього є те, що в даному випадку не враховано особливостей перебігу захворювання, супутніх патологій та психологічного стану пацієнта.

У дослідженні A. Luque Ramos et al. (2019) встановлено, які саме коморбідності характерні для осіб із РА та як вони впливають на оцінку лікування хворим. У пацієнтів із РА значно частіше, ніж у контрольній популяції зустрічаються ССЗ, остеопороз та депресія. Також серед поширених коморбідностей РА варто відзначити фактори ризику ССЗ (АГ, гіперліпідемія, ожиріння), ЦД, гіпотиреоз, запальні хвороби кишечника, остеоартрит, ураження легень, нирок і печінки, які можуть бути причиною больових синдромів, зокрема зумовлених ураженням периферичних нервів.

Окрім того, підтримувати больовий синдром під час РА можуть порушення сну, тривожно-депресивні розлади. Серед неврологічних захворювань, з якими асоційований РА, лекторка відзначила демієлінізуючу поліневропатію та невродатію, пов'язану із застосуванням протиревматичних препаратів (Pavakis, 2020). Сімейний лікар на прийомі

може перевірити больову, температурну, вібраційну чутливість у ступнях/кистях пацієнта та у разі її зниження направити на електронейроміографію для виявлення порушень провідності по периферичних нервах та визначення типу ушкоджень.

З іншого боку, за наявності різних відчуттів у кінцівках – болю, поколювання, печіння, «мурашок» тощо – електронейроміографія інколи не виявляє порушень. У таких випадках причиною болю може бути невродатія тонких волокон, для якої характерна відсутність нейроміографічних ознак ураження периферичних нервів (Levine, 2018). Єдиним методом діагностики цієї хвороби на сьогодні є біопсія шкіри, що дозволяє виявити знижену щільність тонких волокон (в Україні метод недоступний).

Т.М. Слободін звернула увагу слухачів ще на одну можливу причину скарг на больові та інші неприємні відчуття у кінцівках, що не підтверджуються об'єктивними дослідженнями – так звані соматоформні розлади. Їх можна запідозрити, якщо людина протягом принаймні двох років скаржитись на множинні фізичні симптоми, які не можна пояснити соматичними розладами. Симптоми непокоїть пацієнта, примушують його шукати повторних консультацій та обстежень. Такі хворі часто переконані, що мають рідкісне захворювання, не відоме лікарям, не вірять, що об'єктивні причини для цих симптомів відсутні, схильні до самолікування. Соматоморфні відчуття пов'язані з конституційно слабкими функціональними системами, тому особи з РА можуть відчувати біль у кінцівках.

На додаток, на відміну від здорових людей, пацієнти із соматоформним болем суб'єктивно звикають до сенсорного досвіду тривалого болю та переконані, що відчуватимуть його постійно (Renefeld et al., 2010). Для лікування соматоформних розладів частіше виникає потреба у наданні допомоги психіатром, психотерапевтом або психологом.

Соматоформний розлад важливо диференціювати із генералізованим тривожним розладом. Для останнього характерні виразна тривога та напруження, не пов'язані з конкретними обставинами, а також негативні очікування в усіх сферах. Тривожний розлад може супроводжуватися різноманітними соматичними симптомами, зокрема онімінням, поколюванням, болем. Але такі пацієнти мають особливість: вони легко йдуть на контакт із лікарем та з готовністю виконують призначення.

Професорка також приділила увагу механізмам реалізації ефектів плацебо і ноцебо у ЦНС. У відповідь на больові стимули позитивні й негативні очікування активують різні структури мозку та їхні зв'язки. Аналіз сенсорної та емоційної інформації, зокрема больових сигналів, та формування відповіді відбувається у лімбічних структурах мозку із залученням дофамінової системи, яка активується при плацебо- чи гальмується при ноцебо-ефектах.

Таким чином, встановлення діагнозу в коморбідного пацієнта подібне до роботи детектива, що має знайти правильну відповідь серед численних варіантів.

Підсумовуючи результати науково-практичної школи, **В.М. Коваленко** відзначив, що відсутність доказової бази стосовно терапії коморбідних хворих не дозволяє повною мірою забезпечити персоніфіковане лікування та уникнути поліпрагмазії. В Україні також важливою проблемою є висока вартість сучасних біологічних препаратів для лікування хронічних запальних захворювань. Державна програма підтримки існує лише для осіб з ювенільним РА, а пацієнти з РА, які можуть потребувати лікування протягом кількох років, а іноді й пожиттєво, зазвичай не мають змоги нести такі витрати.

З огляду на це має бути встановлений оптимальний баланс між оригінальними біопрепаратами і біосимілярами в терапії ревматичних хворих. До того ж останні, на думку професора, потрібно активно впроваджувати у клінічну практику, адже вони дозволяють підвищити доступність ефективного лікування та збільшити охоплення хворих.

Для запобігання розвитку коморбідності та її ефективного лікування необхідні:

- прогнозування її виникнення на основі наявних даних;
- урахування генетичних факторів;
- обґрунтований вибір комбінованої фармакотерапії на підставі доказової медицини та фармакотерапевтичних особливостей лікарських засобів.

Важливими є також запобігання інфекційним захворюванням, своєчасне лікування АГ, дисліпідемій, аритмій, серцевої недостатності, модифікація та контроль аутоімунного синдрому, формування прихильності до терапії, психологічна адаптація пацієнта.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

1-07-МЕД-БИО-1020





Довіра до препаратів КРКА – це довіра до європейських інновацій та високої якості

КО-ПРЕНЕСА®

периндоприл та індапамід

2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА®

периндоприл, амлодипін та індапамід

4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕСА®

периндоприл 4мг та 8мг

АМЛЕССА®

периндоприл та амлодипін

4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренеса. Склад. Діюча речовина: периндоприл терт-бутиламін; 1 таблетка містить 2 мг або 4 мг периндоприлу у вигляді солі терт-бутиламіну №30. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Пренеса в упаковках № 30, 3 блістери по 10 таблеток. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність, запобігання виникненню повторного інсульту в пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями. Для попередження серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ІХС. Тривале лікування знижує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Фармакологічні властивості.** Периндоприл знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск. **Побічні реакції.** Запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення смаку (дисгевзія), головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія, порушення зору, шум у вухах, пальпітація, тахікардія, риніт, гіпоглікемія, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані; кропив'янка, гіпергідроз, м'язові судоми, артралгія, міальгія, гіпертермія.

Ко-Пренеса. Ко-Пренеса в упаковках № 30, 3 блістери по 10 таблеток. **Склад.** Діючі речовини: периндоприл терт-бутиламін, індапамід; 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 0,625 мг індапаміду, або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду № 30. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Периндоприл і діуретики. Код АТХ C09B A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Ко-Пренеса – це комбінація периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітора АПФ та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їхнім адитивним синергізмом. Характеристика антигіпертензивної дії, пов'язана із препаратом Ко-Пренеса: антигіпертензивний ефект на діастолічний та систолічний артеріальний тиск. **Побічні реакції.** Тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, головний біль, вертиго, запаморочення, парестезія, сплутаність свідомості, порушення зору, шум у вухах, ортостатична або артеріальна гіпотензія, задишка, вираженої гіпотензії у хворих групи високого ризику, васкуліт, задишка, риніт, кашель, бронхоспазм, біль за грудиною, еозинофільна пневмонія, гіперплазія ясен, диспепсія, зміна ритму дефекації, кольору шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, синдром Стивенса–Джонсона, м'язові судоми, імпотенція, астения, надмірне потовиділення, підвищення рівня кальцію у плазмі.

Амлесса. Склад. Діючі речовини: 1 таблетка містить 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату) або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату), або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату), або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату). **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Код АТХ C09B B04. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування АГ та/або ішемічної хвороби серця (якщо є необхідність у лікуванні периндоприлом та амлодипіном). **Побічні реакції.** Лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз або панцитопенія, тромбоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, алергічна реакція (кропив'янка), гіперглікемія, збільшення/зменшення маси тіла, безсоння, зміни настрою, припливи крові, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею ефекти), інсульт, можливо, внаслідок вираженої гіпотензії у хворих групи високого ризику, васкуліт, задишка, риніт, кашель, бронхоспазм, біль за грудиною, еозинофільна пневмонія, гіперплазія ясен, диспепсія, зміна ритму дефекації, кольору шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, синдром Стивенса–Джонсона.

Ко-Амлесса, таблетки. **Склад.** Діючі речовини: периндоприл терт-бутиламін, індапамід, амлодипін. **Фармакологічна група.** Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, індапамід та амлодипін. Код АТХ C09B X01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування АГ у пацієнтів, які потребують терапії периндоприлом, індапамідом і амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **Побічні реакції.** Найбільш часті несприятливі явища, що спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо: запаморочення, головний біль, парестезія, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, втома; припливи; кашель; біль в абдомінальній ділянці; судоми в м'язах: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; набряк щиколоток: амлодипін – часто; артралгія: периндоприл – нечасто, амлодипін – нечасто; міальгія: периндоприл – нечасто, амлодипін – нечасто; біль у спині: амлодипін – нечасто.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату

Виробник: КРКА, д. д., Ново место, Словенія/KRKA, d. d. Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarjška cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м. Київ, вул. Старонаводницька, 13



С.М. Коваль, д. мед. н., професор, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів в одній таблетці у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням: ефективно, тому що зручно

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найчастіших серцево-судинних захворювань (ССЗ). За даними епідеміологічних і клінічних досліджень, АГ зазвичай перебігає на тлі низки неінфекційних захворювань та, насамперед, абдомінального ожиріння (АО), яке також відноситься до вкрай поширених патологічних станів. АГ й АО часто спостерігаються у поєднанні та є взаємобумажувальними станами. Такий негативний взаємовплив призводить до значного прискорення формування у пацієнтів уражень органів-мішеней, прогресування атеросклерозу, порушення вуглеводного обміну, розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень та виразного підвищення кардіоваскулярного й загального ризику.

Тяжкий перебіг АГ в осіб з АО значно ускладнює лікування. Більш ніж у половині випадків коморбідності АГ та АО спостерігається рефрактерність до антигіпертензивної терапії [2, 3]. Тому найоптимальнішим підходом до лікування даної категорії хворих є комбінована антигіпертензивна терапія, рекомендована 2018 р. Європейським товариством кардіологів (ESC) та Європейським товариством із гіпертензії (ESH) [1].

Наявність у пацієнтів з АГ та АО високих цифр систолічного (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), ознак переважання об'ємом, затримання натрію/рідини, порушень ліпідного й вуглеводного метаболізму, а також високого і дуже високого ризику обґрунтовує необхідність застосування трикомпонентної антигіпертензивної терапії: блокатором ренін-ангіотензинової системи, передусім інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), у поєднанні з діуретиком, бажано тiazидоподібним (ТПД), та дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів (БКК) [2, 3, 6, 7]. Чому ж наголошується на користі саме ТПД, зокрема індапаміду, при АГ та АО? Справа в тому, що даний препарат є метаболічно нейтральним.

Так, метаболічні ефекти комбінації іАПФ (периндоприлу) / індапаміду вивчали у дослідженні PICASSO (2014), проведеному в умовах реальної клінічної практики. Пацієнти з АГ (n=9257), які раніше отримували різні антигіпертензивні препарати без належного ефекту, були переведені на використання високодозової комбінації з індапамідом. Дана стратегія виявилася ефективною і добре переносилася хворими. Крім того, препарат не впливав на метаболізм ліпідів і вуглеводів, що дозволило застосовувати фіксовану комбінацію з ТПД індапамідом у широкого кола пацієнтів, не побоюючись ризику розвитку метаболічних небажаних явищ [13].

При цьому необхідно відмітити, що європейські експерти віддають перевагу фіксованим комбінаціям антигіпертензивних засобів. Це зумовлено тим, що в низці досліджень показане суттєве підвищення прихильності до лікування та його ефективності саме завдяки такому поєднанню препаратів [1, 6, 7].

Із метою перевірки зазначених переваг фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів над нефіксованою тих самих препаратів було проведено власне довготривале клінічне дослідження. Для вивчення було обрано трикомпонентну комбінацію антигіпертензивних засобів, рекомендовану європейськими експертами як одну з найбільш оптимальних: іАПФ (периндоприлу), ТПД (індапаміду) та дигідропіридиновий БКК (амлодипіну) [1, 3]. У дослідженні дане поєднання препаратів застосовували у двох варіантах: перший – нефіксована комбінація вказаних препаратів, другий – фіксована комбінація.

Загалом було обстежено 75 пацієнтів віком 48-66 років з АГ 2-3 ст. у поєднанні з АО I-II ст. (45 чоловіків і 30 жінок). Усіх хворих розподілили на дві групи залежно від виду терапії:

- перша група (n=36) отримувала нефіксовану комбінацію периндоприлу (препарат **Пренеса**® компанії «КРКА»), індапаміду (препарат компанії «Хемофарм») та амлодипіну (препарат Амлодипін компанії «КРКА»);
- друга група (n=39) – фіксовану комбінацію периндоприлу, індапаміду та амлодипіну (препарат **Ко-Амлесса**® компанії «КРКА»).

Нефіксовану (в окремих таблетках) комбінацію зазначених антигіпертензивних препаратів призначали вранці натще один раз на добу з урахуванням рівнів АТ у наступних добових дозах: 4-8 мг периндоприлу, 1,25-2,5 мг індапаміду та 5-10 мг амлодипіну. Препарат Ко-Амлесса® також застосовували одноразово вранці натще з огляду на показники АТ у таких добових дозах периндоприлу, індапаміду та амлодипіну: 4/1,25/5 мг; 4/1,25/10 мг; 8/2,5/5 мг; 8/2,5/10 мг. У разі недостатнього клінічного ефекту лікування препаратами у призначених дозах протягом перших 2-3 тижнів їх поступово підвищували до оптимальних або максимальних. За цільові рівні АТ приймали САТ/ДАТ <140/90 мм рт. ст. Як гіполіпідемічний препарат усі хворі отримували аторвастатин (препарат Аторис компанії «КРКА») у добовій дозі 20 мг. Вказану терапію проводили на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя.

Усім пацієнтам виконували загальноклінічні лабораторні та інструментальні обстеження з визначенням ступеня і стадії АГ, наявності факторів ризику, субклінічних уражень органів-мішеней та загального ризику ускладнень згідно з останніми європейськими й українськими рекомендаціями [1, 8]. Обстеження проводили до початку лікування та через 3, 6 і 9 місяців. Результати вказаних етапів дослідження детально висвітлені раніше [9-11]. У межах цієї статті у стислому вигляді наведені тільки основні дані.

У результаті 9-місячного дослідження встановлено, що частота досягнення цільових рівнів АТ у хворих, які отримували фіксовану комбінацію периндоприлу, індапаміду та амлодипіну, була достовірно вищою (p<0,05), ніж у тих, хто застосовував таке поєднання у вигляді монопрепаратів. При цьому прихильність до фіксованої комбінації також достовірно перевищувала (p<0,05) таку в пацієнтів, що отримували вказані антигіпертензивні засоби окремо (рисунк).

Досить суттєвими виявилися відмінності щодо впливу однорічної нефіксованої та фіксованої комбінацій препаратів на показники добового моніторингу АТ (ДМАТ). Хоча обидва варіанти терапії привели до достовірного зниження середньодобового й середньоденного САТ, індексу часу САТ і ДАТ, фіксована комбінація ліків більшою мірою нормалізувала такі параметри ДМАТ, як середньодобовий і середньоденний ДАТ, середньонічний САТ і ДАТ, ступінь нічного зниження САТ і ДАТ, а також середньодобову варіабельність САТ та ДАТ.

Окрім того, аналіз результатів дослідження продемонстрував, що нефіксована і фіксована комбінації антигіпертензивних препаратів на тлі статинотерапії та дієтичних рекомендацій

не підвищували частоту метаболічних порушень (ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну), частоту й виразність уражень органів-мішеней, а також викликали мінімальну кількість побічних ефектів (4 і 2% відповідно).

Слід зауважити, що різниця в дозах периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в нефіксованій і фіксованій комбінаціях була значущою у тих хворих на АГ з АО, в котрих наприкінці 9-місячного лікування зареєстровано досягнення цільових рівнів АТ. Виявлено, що фіксована комбінація давала змогу досягати цільових показників АТ на нижчих дозах препаратів, ніж нефіксована (таблиця).

Таким чином, у проведеному дослідженні підтверджені переваги фіксованої комбінації іАПФ, ТПД та БКК над нефіксованою тих самих препаратів. За даними офісного вимірювання АТ та ДМАТ, фіксована комбінація периндоприлу, індапаміду та амлодипіну порівняно з нефіксованою у хворих на АГ з АО проявляє достовірно більшу антигіпертензивну ефективність на тлі кращої прихильності пацієнтів до лікування та гарної переносимості. Для досягнення цільових рівнів АТ в осіб з АГ та АО потрібні нижчі дози компонентів фіксованої, ніж нефіксованої комбінації.

Безсумнівно, важливо з'ясувати причини, які зумовлюють переваги фіксованих комбінацій препаратів над нефіксованими. Останніми роками цьому питанню присвячено значну кількість публікацій [3, 6, 7, 12]. Водночас одним із простих та очевидних пояснень виявлених у роботі переваг фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів над нефіксованою може бути звичайна зручність приймання трьох препаратів в одній таблетці.

На додаток, слід зауважити, що потрібну фіксовану комбінацію препаратів було обрано,

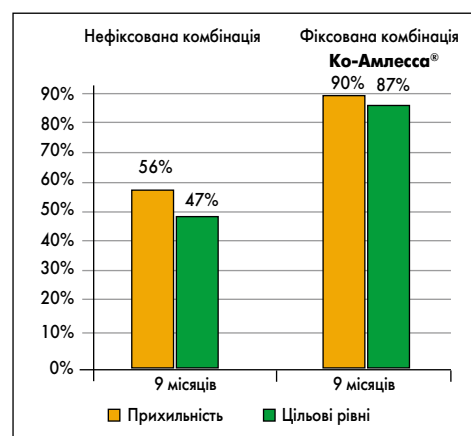


Рисунок. Прихильність до лікування і частота досягнення цільових рівнів АТ через 9 місяців у пацієнтів, які отримували нефіксовану і фіксовану комбінації препаратів

Таблиця. Частота застосування різних доз компонентів нефіксованої та фіксованої комбінацій препаратів (Ко-Амлесса®) у пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ через 9 місяців лікування

Компоненти комбінацій та їхні дози	Нефіксована комбінація (n=17)		Фіксована комбінація (Ко-Амлесса®) (n=34)		p
	n	%	n	%	
Периндоприл/індапамід/амлодипін (4/1,25/10 мг)	0	0	5	15	<0,05
Периндоприл/індапамід/амлодипін (8/2,5/5 мг)	4	19	12	35	<0,05
Периндоприл/індапамід/амлодипін (8/2,5/10 мг)	13	77	17	50	0,001

Примітка: p – рівень статистичної значущості відмінностей між показниками у хворих, які отримували нефіксовану і фіксовану комбінації препаратів.

оскільки більшість пацієнтів із підвищеним АТ мали супутню патологію та високий ризик. Перевагу периндоприлу віддали як найбільш вивченому іАПФ стосовно впливу на прогноз. Індапамід обрали як метаболічно нейтральний діуретик, що не впливав на рівень ліпідів та вуглеводів у крові. Амлодипін – невід'ємна частина антигіпертензивної терапії, коли необхідними є значне зниження АТ, антиатеросклеротичний та антишемічний ефекти.

Для лікування коморбідних хворих на АГ було застосовано фіксовану комбінацію препаратів в одній таблетці **Ко-Амлесса**®, що дозволило підвищити комплаєнс та поліпшити клінічні результати. Завдяки зручній блістерній упаковці можна було легко корегувати дозу залежно від досягнутого цільового АТ. Тобто лікування препаратом **Ко-Амлесса**® – ефективно, тому що зручно. Цей, на перший погляд, простий факт має велике значення, оскільки підвищення ефективності терапії є однією з головних умов зниження ризику ускладнень і поліпшення прогнозу хворих.

Література

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. – 2018. – 39 (33). – P. 3021-3104; doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Zanchetti A. Obesity and other aspects of hypertension // March. – 2015. – Vol. 33, Issue 3. – P. 423-424.
- Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. Third edition / G. Mancia, G. Grassi, K.P. Tsoufis, A.F. Dominiczak, E. Agabiti Rosei. – Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2019. – 650 p.; ISBN-13: 978-0-8153-7874-7.
- Hall M.E., Hall J.E. Pathogenesis of hypertension. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Third edition / G.L. Bakris, M.J. Sorrentino. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. – P. 33-52. ISBN 9780323508766, ISBN: 9780323509183, ISBN 978-0-323-42973-3 (hardcover).
- Victor R.G. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10 edition / D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. – 2015. – P. 934-952.
- Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) // Am J Cardiovasc Drugs. – 2014. – Vol. 14 (2). – P. 137-145.
- Mourad J.J., Amodeo C., de Champevallins M., Brzozowska-Villatte R., Asmar R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35 (7). – P. 1481-1495.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сиренка, О.С. Сичова, 4-те вид., переробл. і доповн. Київ: МОПІОН, 2020. – 240 с.; ISBN 978-966-2066-77-7.
- Коваль С.М., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В., Юшко К.О., Літвінова О.М. Клінічна ефективність фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду й амлодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Результати 12-тижневого спостереження // Артеріальна гіпертензія. – 2017. – 5 (55). – С. 39-45; doi: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115338.
- Koval S.M., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Penkova M.Y., Mysnychenko O.V., Yushko K.O., Lytvynova O.M., Vysotska O., Berezin A.E. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril-indapamide-amlodipine in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study // Biomed Res Ther. – 2019. – 6 (11). – P. 3501-3512; doi: 10.15419/bmrat.v6i11.578 Published on: 2019-11-30.
- Коваль С.М., Старченко Т.Г., Снігурська І.О., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю., Юшко К.О., Конькова В.С., Літвінова О.М., Літвінов В.С. Трикомпонентна комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Дані 9-місячного спостереження // Артеріальна гіпертензія. – 2019. – 5-6 (67-68). – С. 19-29; doi: 10.22141/2224-1485.5-6.67-68.2019.18604.
- Borghesi C., Desideri G., Taddei S., Trimarco B. 3 dimensions in hypertension management, 2017. – 62 p.
- Farsang C. Efficacy and Tolerability of Fixed-Dose Combination of Perindopril/Indapamide in Type 2 Diabetes Mellitus: PICASSO Trial // Advances in Therapy. – 2014. – Vol. 31. – P. 333-344.

Метааналіз даних щодо впливу статинів на перебіг COVID-19

Із моменту початку нової пандемії коронавірусної хвороби 2019 р. було багато дискусій щодо перепрофілювання наявних препаратів для лікування COVID-19, одними з яких є статини. C.S. Kow та S.S. Hasan (2020) провели метааналіз з метою узагальнення доступних на сьогодні даних щодо впливу статинів на клінічний перебіг COVID-19. Отримані результати опубліковані у виданні The American Journal of Cardiology (2020; 134: 153-155).

Існують дві протилежні точки зору стосовно впливу статинів на клінічний перебіг COVID-19. Так, при коронавірусній хворобі може спостерігатися порушення регуляції білка гена мієлоїдного диференціювання первинної відповіді (MYD) 88-го шляху, що призводить до тотального запалення (Yuan, 2015; Yuan et al., 2014). Цей патогенетичний механізм асоціювався з поганим прогнозом при інших коронавірусних інфекціях. Статини є відомими інгібіторами MYD88 і можуть стабілізувати рівень MYD88 при зовнішніх стресах, що дозволяє припустити їхню роль у захисті пацієнтів із COVID-19 від розвитку пригнічувальних запальних реакцій (Totura et al., 2015). Крім того, відомо, що статини експериментально підвищують експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2) і тому здатні виконувати захисну функцію щодо пошкодження легень, викликаного коронавірусом (Li et al., 2013).

З іншого боку, статини викликають дефіцит вмісту ендогенного холестерину в клітинах, що призводить до посилення регуляції рецепторів ліпопротеїнів низької щільності. Своєю чергою це зумовлює постійне включення екзогенного холестерину в клітинну мембрану і подальше утворення множинних ліпідних плів, що може підвищувати доступність для коронавірусів (Shresta et al., 2020). E.B. Thorp та T.M. Gallagher (2004) стверджують, що статини здатні спричинити

розвиток тяжкого перебігу COVID-19 через активацію інфламасомного шляху при гострому респіраторному дистрес-синдромі, що зумовлює підвищення рівня прозапального інтерлейкіну-18 і подальшого цитокінового шторму (Goldstein et al., 2020; Rogers et al., 2019).

Щоб узагальнити наявні дані про вплив статинів на клінічні результати COVID-19, C.S. Kow та S.S. Hasan (2020) провели метааналіз досліджень. Були враховані дані пацієнтів із підтвердженим COVID-19 для порівняння ризику тяжких захворювань та/або смертності серед осіб, що отримували статини, порівняно з тими, хто їх не приймав. Внаслідок пошуку даних було виявлено 274 потенційні роботи. Після дедуплікації та застосування критеріїв прийнятності до метааналізу включили чотири дослідження із загальною кількістю 8990 хворих на COVID-19. Характеристики дослідження наведені в таблиці.

Об'єднаний аналіз виявив достовірно нижчий ризик тяжкого захворювання або смерті в осіб із COVID-19 при застосуванні статинів (об'єднаний відносний ризик [BP] 0,70; 95% ДІ 0,53-0,94) порівняно з тими, хто не отримував даних препаратів (рисунк). Поточні результати свідчать про зменшення кількості тяжких чи летальних наслідків на 30% і дискредитують припущення про шкоду використання статинів у пацієнтів із COVID-19.

Відкритою лишається низка питань щодо режиму застосування статинів для лікування COVID-19,

хоча, за наявними даними, статинотерапія середньої та високої інтенсивності може бути ефективною. Необхідне проведення додаткових проспективних досліджень, щоб підтвердити отримані науковцями висновки.

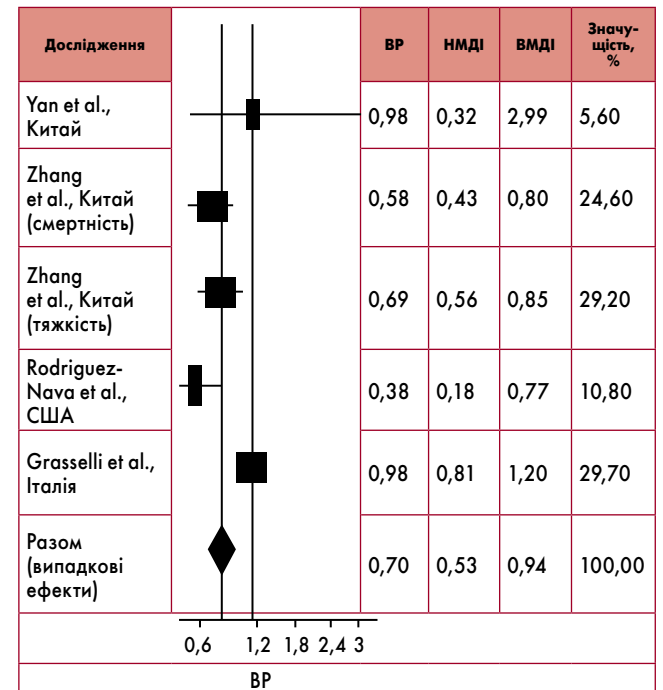


Рисунок. Об'єднаний ризик смертності та/або тяжкості захворювання у пацієнтів із COVID-19, які приймали або не приймали статини

Примітки: НМДІ – нижня межа довірчого інтервалу, ВМДІ – верхня межа довірчого інтервалу; неоднорідність: $I^2=71\%$; $p=0,01$.

Експертна думка

Статини як ефективна допомога у виживанні хворих на COVID-19



Олена Акіндинівна Коваль, д. мед. н., професорка кафедри внутрішньої медицини З Дніпропетровської медичної академії МОЗ України зауважила, що на сьогодні були відсутні чіткі клінічні докази із приводу того, що статини є безперечно корисними для хворих на COVID-19. Тому проведений високоякісний метааналіз наявних даних, що охоплює доволі велику когорту пацієнтів, є вкрай актуальним.

Але ще раніше, починаючи з квітня 2020 р., аналізуючи дані з лікарень та лабораторій, вже формувалося певне розуміння впливу статинів на перебіг COVID-19. Це давало можливість дійти низки висновків, що наразі підтвердилися результатами зазначеного метааналізу. Тож на сьогодні існують щонайменше чотири групи причин, що вказують на важливість статинотерапії.

По-перше, наявне супутнє серцево-судинне захворювання (ССЗ) або цукровий діабет (ЦД) є важливими факторами ризику ускладненого перебігу чи несприятливих наслідків COVID-19. Так, було проведене дослідження за участю 138 тяжкохворих, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з COVID-19, серед яких 25% мали ССЗ порівняно з 10,8% ($p=0,04$) у звичайних відділеннях, та, відповідно, ЦД мали 22,2 і 5,9% ($p=0,009$). В іншому випробуванні з-поміж 191 померлого ЦД був виявлений у 31% порівняно з 14% серед тих, хто вижив ($p=0,0051$). Аналогічно щодо ішемічної хвороби серця (ІХС): 24 та 1% ($p<0,0001$) відповідно. Ці дані також підтверджено у великій когорті з 1099 хворих. ЦД мали 16,2% осіб у тяжкому стані та 5,7% – нетяжких пацієнтів, ІХС – 5,8 і 1,8% відповідно.

По-друге, більшість несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ССЗ або ЦД та COVID-19 можуть бути попереджені статинами. Тому такі хворі обов'язково мають отримувати статинотерапію для запобігання розвитку серцево-судинних подій, а також зниження ризику тяжкого перебігу чи смерті від ускладнень COVID-19.

По-третє, починаючи з 2000 р., доступні результати доволі глибоких попередніх досліджень щодо можливостей статинів впливати на імунну відповідь загалом та покращувати перебіг і наслідки респіраторних вірусних інфекцій, включно із SARS-CoV.

По-четверте, наявні епідеміологічні дані стосовно зниження частоти розвитку вірусних пневмоній на тлі застосування статинів.

Так, у масштабному когортному дослідженні ($n=76\,232$) було доведено зниження ризику смерті від хронічних обструктивних захворювань легень і грипу в пацієнтів, які отримували лікування статинами, порівняно з тими, хто їх не приймав. Аналіз даних іншого випробування у 3043 госпіталізованих хворих із сезонним грипом (2007-2008 рр.) показав невеликий, але статистично достовірний захисний ефект статинів у зменшенні летальних випадків через грип. У 1520 пацієнтів, які поступили до стаціонара із приводу пандемічного грипу H1N1 (2009 р.), також спостерігався невеликий, але клінічно значущий протективний вплив статинів.

У 2014 р. під час спалаху вірусної лихоманки Ебола у вогнищі епідемії в Сьєрра-Леоне в Африці була спроба лікування статинами. Зокрема, 100 пацієнтів отримували розувастатин у комбінації з БРА, після чого лікарі відмічали значне поліпшення їхнього стану. Незважаючи на те, що контрольованого дослідження не проводили, дані були опубліковані як клінічні спостереження.

На даний час на тлі пандемії COVID-19 все більшу увагу стала привертати імунологічна протидія впливу вірусу SARS-CoV2 за допомогою різноманітних, а не лише специфічних імунотропних препаратів, як-то цитолізумаб, довенні імуноглобуліни тощо. Чи є підстави вважати такими і статини, адже їхні протизапальні ефекти (зниження СРБ) загальновідомі? Так, підстави є. Ще 2000 р. група імунологів S.S. Kwak et al. із Базельського інституту імунології (Швейцарія) виявила, що статини впливають на експресію молекул головного комплексу гістосумісності II типу

і прямо залучені в активацію Т-лімфоцитів, а також інтенсивність їхньої відповіді на гама-інтерферон. До того ж вони є своєрідними супресорами-модуляторами клітинної імунної відповіді, але за умов її активації вірусами або антигенами трансплантата. За цим самим механізмом відбувається активація ендотеліальних клітин та макрофагів. **Таким чином, зазначені властивості статинів можна використовувати для зменшення гіперактивації імунної відповіді на SARS-CoV-2 та подолання подальших аутоімунних розладів** (наприклад, синдрому Кавасакі, про що вже доповідали британські лікарі).

Цьогоріч у жовтні S. Copsel et al. (2020) опублікували дані щодо ефекту статинів на регуляторну субпопуляцію Т-лімфоцитів (T-reg), активність яких важлива для запобігання розвитку аутоімунних захворювань та сприяє протизапальному потенціалу тканинного середовища. Не останню роль відіграє вплив статинів на класичний шлях активації гуморальної відповіді через NF-kB і, певною мірою, – на цитокіновий шторм із пригніченням експресії гена MYD88, що значно посилюється при впливі коронавірусу SARS-CoV-2. При цьому виробляється велика кількість інтерферону 1-го типу з розвитком подальшого нерегульованого системного запалення. Особливо значущим є факт, що **вплив статинів на всі перелічені механізми відбувається за умов їхньої активації, без пригнічення у разі відсутності подразників, тобто є імуномодуючим**.

Слід зважати також на додаткові механізми, а саме безпосередній вплив на АПФ 2-го типу та зменшення виділення агресивних прозапальних лейкотрієнів 4-ї серії за рахунок зниження рівня холестерину в мембранах не лише печінкових, але й імунних клітин та фагоцитуючих лейкоцитів.

Ще один важливий механізм впливу, максимально виражений у розувастатину, – це протидія формуванню тромбоемболічних агрегатів і роз'єднання тим самим процесів запалення та тромбоутворення, що є дійсно критичним для перебігу COVID-19. Механізми антиромботичного впливу розувастатину стали відомі не так давно. Але клінічні підтвердження були отримані значно раніше – у випробуванні JUPITER (2004) та найбільшому метааналізі Kunutsor et al. (2017), до якого увійшло 13 когортних ($n=3\,148\,259!$) і 21 плацебо-контрольоване дослідження ($n=118\,464$), зі зниженням венозного тромбоемболізму до 25%, з максимальним впливом розувастатину – до 43%.

Також слід зазначити, що, відповідно до найбільших американських баз даних стосовно хворих на COVID-19 з ураженням печінки та гіперферментемією, не виключене призначення статинів у гострому періоді, якщо рівні трансаміназ не перевищують норму втричі. З цих міркувань найбезпечнішим є призначення розувастатину, оскільки він має мінімальний метаболізм у печінці та ризик взаємодії з іншими ліками.

Дуже важливим є факт високої безпечності сучасних потужних статинів та наявність їхніх якісних генериків, таких, наприклад, як **Роксера®**. Це дозволяє більш ефективно та раціонально використовувати обмежені ресурси охорони здоров'я в період пандемії.

Наразі спеціальні клінічні випробування впливу статинотерапії на захист від вірусної пневмонії не проводили. Проте багато експертів стверджують, що наявних даних вже достатньо, щоб присвоїти лікуванню статинами рекомендацію категорії С.

Таким чином, обов'язково слід продовжувати застосування статинотерапії, якщо хворий вже її отримує. Крім того, необхідно призначати статини пацієнтам, що їх потребують, якомога раніше. Важливо використовувати хоча б середні, а краще високі дози препаратів у гострому періоді, що становить 40-80 мг для аторвастатину та 20-40 мг для розувастатину. Якщо існує ризик взаємодії з іншими ліками, наприклад при антибіотикотерапії, доцільно використовувати розувастатин.

Список літератури знаходиться в редакції

3y

UA.2020-0036402

Тактика ведення пацієнтів з АГ та супутньою серцево-судинною патологією

За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України (22-25 вересня 2020 року)

Досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) знижує частоту серцево-судинних (СС) ускладнень на 50%. При цьому йдеться саме про жорсткий контроль АТ, адже антигіпертензивна терапія не завжди забезпечує належний ефект. Західні лікарі б'ють на сполох через те, що відстеження рівня АТ з-поміж пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) має тенденцію до зниження. Так, на сьогодні серед хворих, які приймають антигіпертензивні засоби, ефективність контролю зменшилася з 70 до 60%, наслідком чого може стати збільшення кількості СС-подій вже найближчим часом. Тож вельми актуальною є стратегія лікування пацієнтів з коморбідними АГ та серцево-судинним захворюванням (ССЗ), які погіршують якість життя хворих та прогноз.

Підрозділ до моно- та комбінованої терапії АГ



Юрій Миколайович Сіренко, д. мед. н., професор, керівник відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), зауважив, що, відповідно до американських рекомендацій, медикаментоз-

на стратегія лікування АГ полягає в ініціації терапії двома препаратами першого ряду за наявності в пацієнта АГ 2-го ст. та АТ, що є вищим за цільовий рівень у середньому на 20/10 мм рт. ст. Своєю чергою при АГ 1-го ст. та АТ, меншому за цільовий показник (130/80 мм рт. ст.), можна розпочинати з одного препарату (АСС/АНА, 2017).

У європейській настанові з лікування АГ зазначено, що з-поміж антигіпертензивних препаратів інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокатори та діуретики (тіазидні й тіазидоподібні) продемонстрували ефективне зниження рівня АТ і частоти СС-ускладнень

у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) та показані як основа стратегії антигіпертензивного лікування (І, А) (ESC, ESH, 2018). При цьому для більшості пацієнтів комбіновану терапію рекомендовано як початкову. Оптимальні поєднання препаратів включають блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) іАПФ або БРА + блокатор кальцієвих каналів (БКК), або діуретик (І, А). Також доцільним є сумісне використання β-блокаторів із будь-яким іншим класом ліків за особливих клінічних ситуацій, як-то стенокардія, стан після інфаркту міокарда (ІМ), хронічна серцева недостатність (ХСН), необхідність контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) (І, А). Антигіпертензивну терапію слід починати з комбінації двох лікарських засобів переважно в одній таблетці. При цьому виняток становлять пацієнти похилого віку, особи з астенією та хворі з низьким ризиком чи АГ 1-го ст., особливо, якщо систолічний АТ (САТ) <150 мм рт. ст. (І, В).

Якщо не вдається контролювати АТ за допомогою подвійної комбінації, лікування слід посилити трьома препаратами, зазвичай блокатором РААС, БКК та діуретиком, переважно в одній таблетці (І, А). Якщо цільового рівня АТ не досягнуто, додають спіронолактон або, у разі непереносимості, інші діуретики, β-, α-блокатори (І, В). При цьому

поєднання двох блокаторів РААС не рекомендовано (III, А). Своєю чергою β-блокатори можна розглядати на будь-якому етапі за наявності показань для їхнього застосування, як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), ХСН, фібриляція передсердь (ФП), після перенесеного ІМ, у молодих жінок, які вагітні або планують вагітність (Williams et al., 2018).

Отже, на першому кроці антигіпертензивного лікування доцільним є призначення подвійної комбінації препаратів. При цьому монотерапія може бути застосована у хворих групи низького ризику, пацієнтів з АГ 1-го ст. або осіб старечого віку (>80 років) та крихких пацієнтів.

Стосовно антигіпертензивної ефективності препаратів першої лінії слід зазначити, що більшість із них у вигляді монотерапії мають порівнянний ступінь зниження АТ: САТ на 12-14 мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) на 8-10 мм рт. ст. Але гідрохлоротіазид (ГХТЗ), наприклад, демонструє дещо менший антигіпертензивний вплив порівняно з іАПФ, БРА, β-блокаторами та БКК (Messers et al., 2011). Варто зауважити, що йдеться про низьку дозу ГХТЗ (12,5 або 25 мг), оскільки при застосуванні 100 мг/добу ГХТЗ показує таку саму ефективність, як інші антигіпертензивні препарати першого ряду.

Відповідно до європейських рекомендацій, блокатори РААС при АГ призначають за неускладненої АГ, поєднання АГ з ІХС, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), ХСН, хронічною хворобою нирок (ХХН), цукровим діабетом (ЦД), а також АГ та високого СС-ризиком (ESC/ESH, 2018).

Антигіпертензивна активність блокаторів РААС є однаковою та майже не відрізняється у різних представників. Проте якщо взяти до уваги доказову базу, яка, власне, є основою вибору лікарського засобу, то впродовж усього СС-континуума — починаючи від факторів ризику (підвищеного АТ, ЦД, атеросклеротичних початкових змін) і до термінальної стадії СН, ниркової недостатності, станів після ІМ та у пацієнтів із високим ризиком — препаратом із найвищою доказовістю є раміприл.

Доцільно пригадати результати дослідження NOPE, в якому вперше іАПФ застосували для профілактики СС-ускладнень у хворих групи високого ризику. Випробування припинили достроково через переконливі докази переваги лікування раміприлом щодо комбінованої первинної кінцевої точки — СС-смерті, нефатальних ІМ та інсульту (14 і 17,8% у групах раміприлу та плацебо відповідно, зниження відносного ризику на 22%; p<0,001). Також мало місце зниження ризику інсульту на 32%, ІМ — на 20%, смерті через ССЗ — на 26% та за будь-яких причин — на 16%, а також низки інших кінцевих точок, включно із СН та ревазуляризацією міокарда (Sleight, 2000).

При продовженні спостереження в пацієнтів, які брали участь у дослідженні NOPE, навіть через вісім років ефект від терапії залишався. Це свідчить про те, що лікування було оптимальним від самого початку (NOPE/NOPE TOO, 2005). З огляду на той факт, що раміприл має найбільшу доказову базу, його цілком справедливо можна вважати препаратом вибору для монотерапії АГ.

Щодо комбінованих препаратів, слід зазначити, що кожен третій пацієнт з АГ приймає ≥3 антигіпертензивні засоби (30% задовольняє один препарат, 40% потребують два і 30% — більш ніж три препарати для контролю АТ). Загалом понад 70% хворих не можуть контролювати АТ за допомогою одного медикаменту (Thoenes et al., 2010).

У дослідженні STRATHE було показано переваги стартового комбінованого лікування. Воно демонструвало ефективніше зниження САТ та супроводжувало меншою кількістю побічних явищ порівняно з послідовним призначенням монотерапії (Mourad et al., 2004).

Значний позитивний вплив використання фіксованих комбінацій як стартової терапії було підтверджено у дослідженні ACCOMPLISH (n=11 506), в якому 37% хворих, які вже лікувалися та мали контроль АТ (<140/90 мм рт. ст.), були переведені з монопрепаратів на фіксовану комбінацію антигіпертензивних засобів (іАПФ + діуретик або іАПФ + БКК). Через один місяць ефективність контролю зросла удвічі та становила 73% (Jamerson et al., 2008). Також було показано, що фіксована комбінація забезпечувала кращий контроль АТ, ніж подвоєння дози одного препарату (Wald et al., 2009).

Дуже важливим аспектом є ступінь або швидкість досягнення цільового рівня АТ. За результатами випробування VALUE, пацієнти, що досягли цільового рівня АТ потягом перших місяців терапії амлодипіном чи валсартаном, мали меншу кількість СС-ускладнень порівняно з тими, в кого було відстрочено нормалізацію АТ (Weber et al., 2004). За даними метааналізу усіх доступних РКД щодо порівняння ефектів на ниркові та СС-наслідки зниження АТ до різних рівнів САТ та ДАТ або за допомогою різних класів препаратів у пацієнтів із/без ЦД, достовірно ефективнішого контролю АТ вдалося досягти саме за допомогою фіксованих комбінацій (Thomopoulos et al., 2017).

Переваги фіксованої комбінації препаратів порівняно з монотерапією:

- більша частка хворих досягає цільового рівня АТ;
- більша кількість пацієнтів досягає цільового значення АТ упродовж трьох місяців;
- краща прихильність до лікування — кращий тривалий контроль АТ;
- фіксована комбінація компенсує терапевтичну інертність, тобто небажання лікарів модифікувати лікування, коли цільового рівня АТ не досягнуто.

Своєю чергою у реальній клінічній практиці використання фіксованих комбінацій препаратів становить від 30 до 40%, тоді як монотерапія сягає 70% (Mancía et al., 2019). Це унеможливає ефективний контроль АТ та актуалізує запитання: який саме лікарський засіб взяти за основу стартової комбінації?

Відповідно до практичних рекомендацій Міжнародного товариства з гіпертензії (ISH, 2020), ініціювати терапію доцільно блокатором РААС та БКК у низьких дозах. На другому етапі передбачене подвійне застосування зазначених препаратів у повних дозах, на третьому — додавання діуретика і на четвертому — спіронолактону або іншого засобу (Unger et al., 2020).

Тож який медикамент обрати як блокатор РААС? У дослідженні ONTARGET пацієнти із високим ризиком були рандомізовані до наступних груп: перша (іАПФ) приймала 10 мг/добу раміприлу (n=8576), друга (БРА) — 80 мг/добу телмісартану (n=8542), третя — фіксовану комбінацію зазначених препаратів (n=8502). За отриманими даними, не було показано переваг телмісартану порівняно з раміприлом (ONTARGET, 2006).

Стосовно ризику інсульту, БРА демонструють деякі переваги над іАПФ, натомість щодо імовірності розвитку коронарних подій та СС-смерті «пальму першості» утримують іАПФ.

В осіб з АГ не було виявлено різниці в ефективності між БРА та іАПФ щодо смертності від усіх причин, ССЗ, ІМ, СН, інсульту та термінальної стадії ХХН. Однак пацієнти є більш прихильними до лікування БРА, оскільки застосування іАПФ досі асоційоване з кашлем. Водночас доказова база є ширшою для іАПФ, особливо коли йдеться про коронарні події, тому більшість рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ССЗ свідчать на користь іАПФ як терапії першого вибору (Messerli et al., 2018).

Своєю чергою, обираючи між БКК та діуретиком, слід брати до уваги, що БКК є доцільними при метаболічних порушеннях, подагрі, ІХС, атеросклерозі, хронічному обструктивному захворюванні легень, ХХН або за умов непереносимості діуретиків. Натомість використання діуретиків варто розглядати при гіпергідратації, набряках на ногах, тахікардії, тахіаритмії, гіперкаліємії, ХСН та непереносимості БКК (ESC/ESH, 2018).

СУМІЛАР

АМЛОДИПІН/РАМІПРИЛ

ПОЄДНАННЯ СИЛ ДВОХ МОЛЕКУЛ

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ ТА ІХС^{1,2}

АМЛОДИПІН

РАМІПРИЛ

Сумілар

Сумілар

Сумілар

Діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл (5мг/5мг, 10мг/10мг, 10мг/5мг, 5мг/10мг); допоміжні речовини. Лікарська форма: Капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипіни. Код АТХ C09B B07. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. Побічні реакції. Щодо раміприлу: Найбільш частими побічними ефектами під час лікування раміприлом є гіперкаліємія, головний біль, запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, ниротомія, кашель (непродуктивний кашель), бронхіт, синусит, задиха, запалення шлунково-кишкового тракту, нудота, блювання, шкірний висип, зокрема, макулопупульозний, м'язові судороги, міалгія, біль у грудях, стомленість. Серйозні побічні ефекти включають агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, васкуліт, бронхоспазм, гострий панкреатит, печінкову недостатність, гостру ниркову недостатність, гепатит, екзофоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона і мультиформну еритему. Щодо амлодипіну: найбільш частими побічними ефектами під час лікування амлодипіном є сонливість, запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, приливи, біль у животі, нудота, набряки у ділянці шийних судин, набряки і стомленість. Серйозні побічні ефекти включають лейкопенію, тромбоцитопенію, інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію, васкуліт, гострий панкреатит, гепатит, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему, екзофоліативний дерматит і синдром Стівенса-Джонсона. РП: UA/15318/01/01 Сумілар капсули тверді 10мг/5мг, UA/15319/01/01, Сумілар капсули тверді 5мг/5мг, UA/15320/01/01, Сумілар капсули тверді 5мг/10мг, UA/15320/01/02, Сумілар капсули тверді 10мг/10мг. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Зображення капсули є символічним. Дивись опис капсул в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів Сумілар.

2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 00, 1-98 ESC/ESH GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я.

SANDOZ

A Novartis Division

1-01-СУМ-РЕЦ-1120

У дослідженні ASCOT сумісне використання амлодипіну й іАПФ виявилось дієвим, ніж β-блокатора та діуретика (Dahlöf et al., 2005). У випробуванні ACCOMPLISH, в якому вивчали ефективність поєднання іАПФ і тiazидного діуретика або іАПФ та амлодипіну, було показано переваги застосування другої комбінації препаратів щодо зниження СС-подій у пацієнтів з АГ групи високого ризику (Jamerson et al., 2008). Загалом, відповідно до частки проведених досліджень комбінованої терапії з позитивним результатом, 75% були успішними та показали перевагу комбінації іАПФ + БКК, тоді як відповідний показник для іАПФ та діуретика становив 67%.

Таким чином, доказова база свідчить на користь застосування іАПФ + БКК, зокрема, амлодипіну. Препарат був протестований у значній кількості масштабних досліджень та продемонстрував високу ефективність щодо зниження ризику СС-ускладнень і смерті, фатального та нефатального інсульту, ревазуляризації міокарда тощо (Pitt et al., 2000; Julius et al., 2004; Williams et al., 2006; Jamerson et al., 2008). На користь доцільності вибору амлодипіну також свідчить те, що він «не програв» у жодному РКД, має широкі показання для призначення (АГ, ІХС, атеросклероз тощо), найдовший період виведення (до 64 год при АГ), високу біодоступність та не метаболізується в печінці, а також є метаболічно нейтральним із незначним числом побічних реакцій.

Окрім того, якщо розглядати стратегію медикаментозного лікування АГ та ІХС, то БКК є препаратами першої лінії разом з іАПФ, БРА та β-блокаторами, оскільки мають антиангінальний ефект (ESC/ESH, 2018).

З огляду на вищенаведене, найліпшим вибором для стартової антигіпертензивної терапії є комбінація іАПФ та БКК. Компанія «Сандоз» представила фіксовану комбінацію раміприлу та амлодипіну (препарат **Сумілар**) у чотирьох різних дозуваннях (10/10 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, 5/5 мг відповідно). Це дозволяє індивідуалізувати лікування, обравши саме ту дозу іАПФ та БКК, якої потребує пацієнт.

Діуретична терапія при ХСН



Старша наукова співробітниця відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Наталія Альбертівна Ткач підкреслила, що реалізація всіх сучасних підходів до лікування маніфестної

ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ насамперед потребує зусиль для забезпечення еуволемічного стану хворого. Для полегшення об'єктивних та суб'єктивних ознак застою призначають діуретики. Починати лікування потрібно з активної діуретичної терапії, що спрямована на усунення надмірно накопиченої рідини. При цьому метою є досягнення переважання діурезу над випитою рідиною на 1–2 л/добу з максимальним зменшенням маси тіла на 1 кг/добу.

Основні рекомендації передбачають обмеження вживання рідини 1,2 л/добу й солі до 4 г/добу, регулярне зважування та ведення щоденника, в якому слід фіксувати кількість випитої рідини, вагу та АТ (уранці та ввечері). Доцільною є ініціація терапії петльовими діуретиками фуросемідом або торасемідом, які, відповідно до національних рекомендацій, можна призначати тяжким хворим до максимальних дозувань (600 та 200 мг/добу відповідно). Водночас комбіноване застосування препаратів не рекомендоване.

Слід зазначити, що порівняно із фуросемідом торасемід притаманні мінімально виражені електролітні зміни. Біодоступність фуросеміду становить 10–90% (у середньому 50%), тоді як у торасеміду – 90–95%. Потенціал фуросеміду при використанні внутрішньовенно (в/в) є значно більшим, ніж *per os*, натомість у торасеміду він однаковий та не залежить від шляху введення. Тривалість дії торасеміду значно довша (12–24 год), ніж фуросеміду (6–8 год), а шлях елімінації – подвійний (70–80% печінкою, 20–30% нирками), тоді як фуросемід елімінується виключно нирками.

У зіставних дозах натрійуретичний вплив торасеміду є дещо меншим за такий фуросеміду. Однак саме тривалий час виведення торасеміду з організму дозволяє досягти більшого кумулятивного натрійуретичного ефекту.

Найбільшим дослідженням, в якому вивчали ефективність торасеміду (порівняно з іншими

діуретиками) при застійній СН, є TORIC. Для отримання стандартної базової терапії СН пацієнти були рандомізовані у групи торасеміду в середній дозі 10 мг/добу (n=778) та фуросеміду по 40 мг (n=527). Період спостереження становив 9,5 місяців.

Було показано, що у когорті хворих, що застосовували торасемід, спостерігалось зменшення всіх показників смертності майже удвічі (загальної, серцево-судинної, некардіологічної, раптової). Крім того, препарат не призводив до значного зниження рівня калію у плазмі протягом усього періоду спостереження, при цьому явища декомпенсації у групі торасеміду спостерігалися рідше, ніж при використанні фуросеміду (Cosin et al., 2002). Також було показано, що торасемід достовірно знижував С-кінцевий пептид проколагену І типу, а отже, колагеноутворення у міокарді (Lopez et al., 2004).

Дослідження безпеки препаратів продемонструвало, що у групі торасеміду (n=316) частота побічних ефектів була у 14 разів нижчою, ніж при застосуванні фуросеміду (n=154) (Cleland et al., 2010).

Західні колеги пропонують таку схему використання торасеміду у відділеннях інтенсивної терапії: 20–40 мг в/в болюсно, надалі – 10–20 мг інфузійно (за годину) (Gennaro, 2019). Також у першу добу рекомендовано якомога раніше призначати антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), особливо коли у пацієнтів є явища гіпокаліємії (Mullens et al., 2019).

Варто пам'ятати, що при проведенні активної діуретичної терапії АМР використовують у діуретичних дозах. Так, максимальна діуретична доза спіронолактону з іАПФ становить 50 мг/добу, без іАПФ – 100–200 мг/добу, еплеренону – 50 та 150 мг/добу відповідно. При цьому потрібен ретельний контроль рівня калію та креатиніну в плазмі крові 1–2 рази на тиждень. При підвищенні даних показників до 5 ммоль/л або 221 ммоль/л відповідно, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить <30 мл/хв/1,73 м², потрібно вдвічі зменшити дозу. Якщо рівень калію ≥6,0 ммоль/л та/або креатиніну >310 ммоль/л (ШКФ <20 мл/хв/1,73 м², приймання АМР має бути призупинене.

Як приклад раціональної діуретичної терапії у складі комплексного лікування тяжкої ХСН спікерка навила клінічний випадок.

Пацієнт Н., 65 років.

Діагноз. АГ III стадії, 3 ст., дуже високий ризик. Гіпертензивне серце. ІХС. Кардіосклероз. Постійна форма ФП, тахісistolічний варіант; 3 бали за шкалою CHA₂-DS₂-VASc та 2 бали за HAS-BLED. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (ПБ ЛНПГ). СН ІІБ стадії зі зниженою ФВ ЛШ, ХСН ІV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Асцит, двобічний гідроторакс, ХХН ІІІ стадії.

Анамнез. На АГ страждає більш ніж 15 років (максимальний АТ – 205/110 мм рт. ст.) Ліки приймав нерегулярно, з 2011 р. – персистувальна форма ФП, з 2015 р. – постійна форма ФП. Неодноразово пацієнтів призначали варфарин, але він його не приймав. На момент поступлення застосовує 80–120 мг/добу фуросеміду, 5 мг/добу біспрололу, 75 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти, аспаркам. Неодноразово пацієнтові призначали варфарин, але він його не приймав.

При огляді. Стан тяжкий, ортопноє, акроціаноз. АТ – 95/60 мм рт. ст., ЧСС – 96 уд./хв. Тони серця приглушені, аритмічні, систолічний шум максимально аускультується над т. Боткіна. В легенях: дихання ослаблене у нижніх відділах з обох сторін (D>S), частота дихальних рухів – 20–22/хв. Вирозні набряки нижніх кінцівок до колін. Асцит. Печінка +12 см. Вага – 110 кг.

Лабораторні дослідження. Несуттєве зниження гемоглобіну (118 г/л), незначна лімфоцитопенія (19,3%). У загальному аналізі сечі – помірна альбуміурія (0,033 г/л).

Біохімічний аналіз крові: помірне збільшення вмісту білірубину (30 ммоль/л), підвищення рівня креатиніну (160 ммоль/л), сечової кислоти (520 ммоль/л), холестерину (6 ммоль/л).

Інструментальна діагностика. Ехокардіографія: збільшене ліве передсердя (ЛП) – 4,9 см, праве передсердя (ПП) – 4,6 см, кінцевий діастолічний об'єм – 207 мл, задня стінка ЛШ – 1,05 см, міжшлуночкова перегородка – 1,2–1,3, ФВ – 25%, легенева гіпертензія – 45 мм рт. ст., правий шлуночок – 4,78 см, товщина його стінки – 0,565 см, мітральна недостатність II ст., трикуспідальна недостатність II ст. У плевральних порожнинах з обох сторін (d>s) визначається вільна рідина.

Електрокардіографія: реєструється ФП, тахісistolічний варіант із ЧСС 100 уд./хв, ПБ ЛНПГ.

Призначення. Діуретична терапія (оскільки пацієнт періодично перебував на лікуванні фуросемідом без належного ефекту та мав явища ниркової недостатності): 20 мг торасеміду (7:00), 50 мг спіронолактону (9:00), поляризуюча суміш в/в краплинно (12:00), 40 мг торасеміду в/в (12:00). Інші препарати: 2,5 мг біспрололу (9:00), 15 мг ривароксабану (16:00), 20 мг аторвастатину (19:00). На тлі терапії мав місце добовий діурез – 1,3 л сечі.

Відповідно до протоколу Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC), у першу добу госпіталізації за подібних умов потрібно збільшувати дозу петльового діуретика (Mullens et al., 2019). Дозу торасеміду в/в було підвищено до 80 мг/добу.

Через 3 доби. Загальний стан хворого покращився, вага знизилася на 5 кг, значно зменшилися набряки нижніх кінцівок, асцит, ортопноє майже не відмічає, АТ – 105/70 мм рт. ст., ЧСС – 84 уд./хв. Лабораторні показники: креатинін – 140 мкмоль/л, ШКФ – 44 мл/хв/1,73 м², К – 4,3 ммоль/л. Добовий діурез – 3–3,5 л.

Через 12 діб. Маса тіла зменшилася на 14 кг, ознак асцити немає, печінка +2–3 см, набряки нижніх кінцівок відсутні, ортопноє не відзначає. У легенях везикулярне дихання, АТ – 105/70 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд./хв. Лабораторні показники: креатинін – 135 мкмоль/л, ШКФ – 46 мл/хв/1,73 м², К – 4,5 ммоль/л.

Призначення. 20 мг торасеміду (7:00), 25 мг спіронолактону (9:00), 2,5 мг біспрололу (9:00), 15 мг ривароксабану (16:00), 20 мг аторвастатину (19:00), 25 мг сакубітрілу/валсартану двічі на добу.

На 14-ту добу пацієнт був виписаний у задовільному стані.

Через місяць після виписки. Маса тіла стабільна, набряків немає. У легенях везикулярне дихання, АТ – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 уд./хв. Лабораторні показники: креатинін – 120 мкмоль/л, ШКФ – 54 мл/хв/1,73 м², К – 4,6 ммоль/л.

Рекомендовано. Корекція терапії (збільшити дозу біспрололу до 5 мг/добу), повторний огляд через два тижні.

Підтримувальна діуретична терапія

Підтримувальна діуретична терапія спрямована на підтримку стабільного еуволемічного стану пацієнта шляхом використання діуретиків у найнижчих дозуваннях. У разі призначення підтримувальних доз діуретиків слід пам'ятати, що необхідне щоденне застосування підібраних сечогінних препаратів. Натомість практика призначення «ударних» доз сечогінних засобів один раз на декілька днів є недоцільною, оскільки тяжко переноситься хворими та додатково спричиняє надмірну стимуляцію РААС.

Також варто зауважити, що найнижча діуретична доза торасеміду становить 10 мг. Дозування 2,5/5 мг не є ефективними, оскільки розглядаються для цього препарату виключно як гіпотензивні, а не діуретичні.

Компанією «Сандоз» запропоновано алгоритм дозування торасеміду (препарат **Торасемід Сандоз®**). Так, особам із тяжкою ХСН (III–IV ФК за NYHA), що у стаціонарі отримували високі дози, доцільно одразу призначити 20 мг препарату перорально. Якщо при застосуванні цієї дози у хворого зберігається еуволемічний стан, можна розглянути зниження до 10 мг. За ознак гіперволеї торасемід слід на постійній основі комбінувати з тiazидним або тiazидоподібним діуретиком.

У пацієнтів із тяжким порушенням ниркової функції (IV ст. ХХН, ШКФ <20 мл/хв/1,73 м²), виразним набряковим синдромом, зокрема у поєднанні з високим АТ, торасемід застосовують у таблетованій формі за наявності залишкового діурезу (>200 мл/добу), у т.ч. на тлі гемодіалізу. Щоденна початкова доза торасеміду становить 50 мг, яку в разі необхідності можна збільшити до 100 мг (максимальна добова доза – 200 мг/добу).

Торасемід Сандоз® випускається у широкій лінійці дозувань та комфортно ділиться (пацієнтові інколи зручніше прийняти ¼ таблетки від дози 200 або 100 мг), що позитивно відбивається на прихильності до терапії.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-22-КРД-РЕЦ-1120



ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків спричинених СН¹



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

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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®
Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C03C A04. Показання. Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заводу за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-PEL-0219

SANDOZ A Novartis Division

Підбір антикоагулянтної терапії для постійного застосування

У вересні 2020 року в онлайн-режимі відбувся XXI Національний конгрес кардіологів України. В межах заходу завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д. мед. н., професор Юрій Степанович Рудик і провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», д. мед. н. Олег Ігорович Іркін провели майстер-клас, під час якого розглянули питання підбору антикоагулянтної терапії для постійного застосування у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) з погляду фармаколога та кардіолога.

Погляд фармаколога



Ю.С. Рудик зазначив, що тема підбору антикоагулянтної терапії для постійного застосування тісно пов'язана із проблемою побічної дії лікарських засобів. Насамперед йдеться про осіб похилого віку, тобто пацієнтів

із коморбідними патологіями. За даними ВООЗ (2019), на сьогодні у світі налічується близько 1 млрд людей віком >60 років, на яких припадає біля третини усіх призначуваних препаратів. Відповідно до прогнозів ВООЗ, через 20 років кількість представників зазначеної вікової групи становитиме 2 млрд осіб, які прийматимуть вже 50% усіх ліків. Вочевидь із віком зростає кількість призначень, що зумовлює підвищення частоти несприятливих явищ.

Коморбідність часто тягне за собою поліпрагмацію, а як відомо, наслідками нерационального призначення препаратів є субоптимальні клінічні ефекти, побічна дія ліків, збільшення госпіталізацій та смертності, а також невиправдані витрати. Отже, пацієнти похилого віку є коморбідними та мають підвищений ризик небажаних реакцій ліків та госпіталізацій.

При цьому варто зважати на фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі людини при старінні, а саме: зменшення вмісту води (на 10-15%) та маси м'язів, відносно збільшення жирової тканини (на 15-30%), сповільнення печінкового метаболізму, зниження ниркової екскреції, реакції та чутливості рецепторного апарату, частий розвиток когнітивної дисфункції тощо. Як наслідок, у похилому віці змінюються також процеси абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації препаратів (Mukhtar, Jaskon, 2015). Тобто в умовах поліпрагмації лікар часто не може передбачити ризики та побічні дії, на які слід очікувати.

Особливо часто тяжкі побічні ефекти, навіть інтоксикація, виникають при застосуванні лікарських засобів із так званим вузьким терапевтичним діапазоном. Зокрема, ліки з вузьким терапевтичним вікном (варфарин, дигоксин) є причиною третини ургентних госпіталізацій через небажану дію серед осіб похилого віку (Saedder et al., 2014). До того ж на сьогодні відома взаємодія варфарину із понад сотнею ліків, а якщо пацієнт ще й самостійно приймає препарати на рослинній основі, ризики можуть бути непередбачуваними.

Таким чином, постає актуальне питання щодо вибору антикоагулянту, який за ефективності, що не поступається варфарину, повинен мати значно кращий профіль безпеки. Адже у даному випадку ціна побічних ефектів препаратів є занадто високою — це кровотеча. Дану проблему було вирішено за рахунок створення молекули ривароксабану (Ксарелто) — перорального антикоагулянту із групи прямих інгібіторів фактора Ха.

У дослідженні Rocket AF пацієнти в середньому приймали одночасно п'ять лікарських засобів (дві третини отримували ≥5 препаратів додатково до ривароксабану/варфарину), що зумовлювало високий

ризик взаємодій ліків (Piccini et al., 2016). За отриманими даними, ривароксабан не поступався варфарину щодо ефективності профілактики інсульту та системних тромбоемболій на тлі достовірного зниження ризику смертельних кровотеч (Halperin et al., 2014).

Своєю чергою сприятливіший профіль безпеки антикоагулянту з режимом приймання один раз на добу можна пояснити нижчою залишковою концентрацією порівняно із дворазовим режимом. Зокрема, існує гіпотеза, що вища безпека застосування ксабанів один раз на день порівняно з таким двічі на добу зумовлена тим, що для підтримання гемостазу потрібна певна мінімальна порогова активність фактора Ха. У разі коректності такого припущення імовірність розвитку кровотечі зростатиме, якщо активність препарату анти-Ха не буде зменшуватись нижче цього порогового рівня, що не дозволить судинам відновитися після фізіологічних мікропошкоджень. Дані дослідження II фази щодо вивчення антикоагулянтів групи інгібіторів фактора Ха підтверджують доцільність одноразового дозування при ФП: вища частота кровотеч при дворазовому прийманні корелює з більшою залишковою концентрацією препарату в плазмі крові (Steg et al., 2011; Salazar et al., 2012).

Інше питання, на думку лектора, стоїть у тому, як саме пов'язана тривалість антикоагулянтного ефекту препарату з періодом його напіввиведення. Як відомо, цей показник є фармакологічною константою для кожного препарату — тим часом, за який його концентрація знижується на 50% у плазмі крові. Кратність приймання антитромботичних засобів не залежить прямо від їхнього періоду напіввиведення. Натомість період напіввиведення препаратів із групи вітамін К-незалежних прямих оральних антикоагулянтів (НОАК) майже однаковий: дабігатран — 12-14 год, ривароксабан — 5-13 год, варфарин — 40 год, апіксабан — 12 год. Проте вони мають різний режим дозування: дабігатран та апіксабан — двічі на добу, ривароксабан і варфарин — один раз на день. Отже, період напіввиведення не є тим параметром, який однозначно може допомогти дати відповідь на запитання: з якою частотою можна призначати лікарські засоби.

Ще одна точка зору полягає в тому, що одна пропущена доза препарату при одноразовому прийманні привносить до трьох пропущених за дворазового режиму. Натомість у великих дослідженнях показано, що незалежно від того, чи пацієнт приймає ліки один чи два рази на добу, якщо він не комплаєнтний та не дотримується приписів, останнє у будь-якому разі призводить до підвищення ризику ішемічних інсультів (Vrjens et al., 2015). Із погляду клінічної фармакології, підтримання мінімальних ефективних концентрацій є актуальним для антимікробних препаратів, але чи обов'язково це для антикоагулянтів?

У перехресному дослідженні, в якому порівнювали антикоагулянтну дію ривароксабану та апіксабану, режим застосування Ксарелто у дозі 20 мг/добу забезпечував більш виразне та стабільне пригнічення тромбоутворення, ніж апіксабану по 5 мг двічі на день (Kreutz et al., 2017).

Ці дані спростовують припущення про «стабільнішу» антикоагуляцію при використанні апіксабану два рази на добу порівняно із Ксарелто один раз на день. Антикоагулянтний ефект через 48 год після останнього приймання Ксарелто (20 мг) кращий, ніж через 36 год — апіксабану (5 мг).

На увагу також заслуговують результати обсерваційного проспективного дослідження щодо ефективності та безпеки НОАК у пацієнтів із неклапанною ФП у клініках Іспанії. Загалом під спостереженням знаходилися 1443 пацієнти (вік — $77,2 \pm 9,7$ року, середній бал за CHA₂DS₂-VASc — $4,1 \pm 1,5$), серед яких 46% приймали ривароксабан, 24,4% — дабігатран, 22,5% — апіксабан, 7,1% — едоксабан (Cerde et al., 2019). Переважна більшість хворих мали коморбідну патологію та перебували у реальних умовах поліпрагмації. Було встановлено, що при майже однаковому ризику інсультів в усіх досліджуваних групах кількість кровотеч виявилася нижчою при застосуванні ривароксабану.

Професор підсумував відомості щодо впливу режиму приймання/дозування препаратів на їхні властивості та озвучив такі висновки:

1. Фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики ривароксабану (Ксарелто) дозволяють призначати його як один, так і два рази на добу.
2. Різноманітні ліки мають відмінності щодо співвідношення користь/ризик при різних захворюваннях, тому універсальної дози не існує.
3. Необхідно враховувати особливості різних популяцій хворих.
4. Визначення оптимального режиму дозування має базуватися на його оцінюванні у клінічних дослідженнях.
5. Пацієнти віддають перевагу одноразовому прийманню лікарських засобів при тривалій терапії.

Погляд кардіолога



О.І. Іркін констатував, що частота призначень антикоагулянтів пацієнтам із неклапанною ФП суттєво зросла, і це відбулося переважно за рахунок застосування НОАК. Із моменту їхньої появи на фармринку зменшується кількість призначень антагоністів вітаміну К,

а пероральним антикоагулянтом, що найчастіше прописують у Європі, є ривароксабан (Vinogradova et al., 2018).

Своєрідним ключем до терапевтичного успіху є комплаєнс пацієнтів. Мається на увазі, що ефективність терапії зростає завдяки прихильності до препарату та адекватному контролю за перебігом захворювання.

Як зауважив колишній головний хірург США Е. Куп: «Ліки не діють на пацієнтів, які їх не приймають». Так, хворі не завжди розпочинають лікування (38% тих, яким показана терапія антикоагулянтами, не виконують призначень), можуть відкладати та пропускати (36% тих, хто почав лікування, пропускають приймання препаратів), застосовувати додаткові дози (4% хворих), а також не завжди приймають препарат упродовж тривалого часу (30% не продовжують терапію протягом першого року)

(Gado et al., 2015; Savill, 2016). Контроль прихильності пацієнта до лікування можна здійснювати у різний спосіб, зокрема, на підставі щоденників та ретроспективних анкет (необ'єктивний метод) або терапевтичного лікарського моніторингу й автоматичного збору інформації історії дозування тощо (надійні методи).

При ініціюванні терапії антикоагулянтом, навіть за умов дозування один раз на день протягом перших 30 діб від початку лікування, 47% пацієнтів пропускають приймання однієї дози щонайменше один раз. При застосуванні препарату двічі на добу одну дозу пропускають принаймні раз близько 75% хворих, при цьому 11% — трьох послідовних доз щонайменше один раз упродовж 30 діб. Багато в чому це зумовлено когнітивними порушеннями, оскільки значна частина осіб із ФП мають коморбідну патологію (як-то артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна хвороба нирок тощо). До того ж ФП пов'язана з підвищенням розвитком когнітивних змін та деменції, втратою незалежності у виконанні щоденної діяльності (Marzona et al., 2012).

За результатами опитування пацієнтів, що розпочинали антикоагулянтну терапію, 83% обирали режим дозування препарату один раз на добу. Третина хворих приймали лікарський засіб із режимом дозування двічі на добу тільки раз на день (Andrade et al., 2015). Отже, режим дозування один раз на добу асоційований із вищою прихильністю до лікування серцево-судинними препаратами.

За результатами Andrade et al. (2016), пацієнти із ФП при проведенні терапії ривароксабаном (Ксарелто) демонстрували найбільший комплаєнс серед НОАК (апіксабан, дабігатран, варфарин). Також прихильність до лікування препаратом Ксарелто була статистично значущо кращою порівняно з апіксабаном у реальній клінічній практиці. Згідно з даними Дрезденського реєстру (n=1204), протягом року Ксарелто продовжували приймати 85% хворих, а через два роки терапії — більш як 78% (Beyer-Westendorf, 2014).

Спікер зазначив, що висока прихильність до терапії препаратом Ксарелто є наслідком сприятливого профілю безпеки та ефективності в реальній практиці. Відповідно до результатів глобального проспективного дослідження XANTUS за участю 11 тис. осіб із неклапанною ФП, 77% продовжували приймати ривароксабан протягом року, >75% були задоволені / дуже задоволені лікуванням. При цьому більш ніж у 96% не було зафіксовано жодного серйозного побічного явища, пов'язаного із прийманням ривароксабану (Kirchhof et al., 2018).

Таким чином, обґрунтовуючи вибір ривароксабану (Ксарелто) для довгострокової терапії хворих на ФП із точки зору прихильності, слід брати до уваги такі моменти:

1. Пацієнти із ФП через когнітивні порушення або деменцію загалом менш прихильні до лікування.
2. Високий комплаєнс пацієнтів при терапії ривароксабаном може бути наслідком сприятливого профілю безпеки й ефективності препарату в реальній клінічній практиці.
3. Режим застосування препаратів один раз на день може сприяти поліпшенню прихильності до лікування, зокрема тривалого, порівняно із дворазовим режимом, що позитивно впливає на безпеку та ефективність терапії в реальній клінічній практиці.

Підготувала **Олександра Демецька**



Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: що первинне, наскільки тісний взаємозв'язок і яка оптимальна лікувальна тактика?

Клініцисту іноді буває важко знайти однозначні відповіді на запитання, що виникають під час лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД). Адже поєднання цих двох нозологій в одного хворого нерідко супроводжується іншими супутніми станами, що значно ускладнює вибір оптимальної терапії з максимальним ефектом і мінімальною кількістю побічних проявів. Із проханням розібратися в особливостях коморбідності АГ та ЦД, а також тонкощах антигіпертензивного лікування таких пацієнтів редакція звернулася до завідувачки консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренко НАМН України» (м. Київ), лікарки-кардіологині, к. мед. н. Марії Сергіївни Черської.



М.С. Черська

Маріє Сергіївно, наскільки актуальними і взаємопов'язаними є проблеми АГ та ЦД у сучасному світі?

Протягом останніх років ці захворювання стрімко набирають обертів своєрідної епідемії. Так, за статистичними даними, до 2030 р. у світі хворих на ЦД буде 552 млн. ЦД є фактором ризику багатьох серцево-судинних (СС) патологій — ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, серцевої недостатності (СН). Проте лише 2015 р. були опубліковані результати масштабного клінічного дослідження, які підтвердили, що ЦД асоційований з АГ (Connog et al., 2015). Тому АГ і ЦД — це своєрідні хвороби-близнюки, які зустрічаються в одного пацієнта одночасно або ж розвиваються одне за одним.

Слід зазначити, що АГ також може зумовити розвиток ЦД. Зростання систолічного артеріального тиску (САТ) на кожні 20 мм рт. ст. підвищує ризик появи нових випадків ЦД на 58%, діастолічного АТ (ДАТ) на кожні 10 мм рт. ст. — на 52% (Edmin et al., 2015). Порушення вуглеводного обміну виявляють у 20-30% хворих на АГ, а підвищений АТ — у 50-80% осіб із ЦД (Мамедов та співавт., 2004).

Крім того, пацієнти із ЦД та АГ часто мають підвищений індекс маси тіла. З метою своєчасного виявлення ЦД або виключення ризику предіабету в осіб з АГ та надлишковою вагою чи ожирінням слід обов'язково перевіряти рівень глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну, С-пептиду та індекс НОМА.

На чому слід більше акцентувати увагу на початковому етапі лікування пацієнтів з АГ та ЦД: зниженні АТ чи досягненні нормоглікемії?

Безумовно, однаково важливим є контроль як рівня АТ, так і глюкози. При цьому пацієнт має вести щоденник АТ, пульсу і глюкози натще. Важливою характеристикою АТ є варіабельність САТ і ДАТ, яку розраховують як стандартне відхилення від середніх значень за добу, день і ніч. Цей показник становить 11-15 мм рт. ст. (Рогоза, 2003).

Яких цільових рівнів АТ рекомендовано досягати в пацієнтів з АГ та ЦД відповідно до сучасних стандартів лікування?

Слід зазначити, що національні рекомендації з лікування АГ орієнтовані саме на настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з гіпертензії (ESH) 2018 р. щодо ведення хворих на АГ, в яких зазначено, що бажаний рівень АТ при АГ і ЦД повинен бути <130/80 мм рт. ст. У рекомендаціях з діагностики й терапії АГ Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2019) цільовий показник АТ при АГ та ЦД становить <140/90 мм рт. ст. Загалом цільові значення САТ і ДАТ у хворих на АГ дещо відрізняються між собою залежно від віку пацієнтів, якщо порівнювати останні європейські та британські настанови. Так, цільовий рівень САТ в осіб віком від 65 років має бути 130-139 мм рт. ст., до 65 років — 120-129 мм рт. ст.

У британських рекомендаціях критерії менш жорсткі. Так, у пацієнтів після 80 років бажаний цільовий рівень САТ становить <150 мм рт. ст., до 80 років — менш ніж 140 мм рт. ст. Цільові значення ДАТ також відрізняються: <80 мм рт. ст. у європейській та <90 мм рт. ст. в англійській настановах.

У чому ж полягає різниця між гіпертензивним кризом та неконтрольованою АГ?

Гіпертензивний криз — це стан, коли дуже високий АТ супроводжується гострим ураженням органів-мішеней. Якщо є значне симптомне підвищення АТ, треба завжди диференціювати дві ситуації: гостре гіпертензивне ураження органів-мішеней або неконтрольовану АГ (неправильно ліковану АГ, коли не відбувається досягнення цільового рівня АТ).

При гіпертензивному кризі ураження органів-мішеней може бути достатньо тяжким і проявлятися у вигляді інсульту, гіпертензивної енцефалопатії, кардіогенного набряку легень тощо. Важливо розуміти, що гіпертензивний криз у пацієнтів із ЦД є екстремним станом і потребує негайного зниження АТ. Так, наявність частих гіпертонічних кризів (2-3 рази протягом 10-14 днів) є підставою для зміни антигіпертензивної терапії.

Розкажіть, будь ласка, яка роль добового моніторингу АТ у забезпеченні ефективного лікування АГ?

Використання методу добового моніторингу АТ рекомендоване всім пацієнтам із ЦД та АГ під час першого відвідування кардіолога, а також наступних планових візитів принаймні двічі на рік. Отримані результати допомагають зробити адекватний вибір та оцінити ефективність гіпотензивної терапії, а в деяких випадках — поставити діагноз АГ, яка може бути маскованою при ЦД.

Дуже важливо саме при ЦД оцінити добову варіабельність АТ, оскільки для даного захворювання притаманна так звана автономна діабетична нейропатія, для якої характерна гіперсимпатикотонія. При цьому досить часто зустрічаються такі несприятливі типи добового профілю АТ, як non-dipper (недостатнє зниження АТ вночі) або night-picker (підвищення АТ вночі).

Ще одним проявом автономної діабетичної нейропатії може бути ортостатична гіпотензія — зниження САТ на 20 мм рт. ст., а ДАТ — на 10 мм рт. ст. у вертикальному положенні. Також відомо, що ортостатична гіпотензія асоційована з підвищеним ризиком виникнення хронічної СН та СС-смертності. Тому як при первинному, так і повторному оглядах у кожного пацієнта із ЦД бажано вимірювати АТ у положенні стоячи, особливо якщо ортостатичну гіпотензію вже було діагновано раніше (de Boer et al., 2017).

Цікавими є результати нещодавно опублікованого дослідження добової варіабельності АТ у 19 084 пацієнтів, які приймали один і більше гіпотензивний препарат. Було підтверджено, що приймання антигіпертензивного засобу на ніч супроводжувалося покращенням циркадного ритму АТ за рахунок достовірного зниження профілю non-dipper. Також спостерігалось зменшення кількості СС-подій у групі хворих, які отримували ≥1 антигіпертензивний препарат перед сном (Hermida et al., 2019).

Яким є оптимальне стартове лікування АГ при ЦД, і чи доцільна при цьому монотерапія?

За останніми європейськими рекомендаціями з діагностики й лікування АГ, стартову антигіпертензивну терапію слід розпочинати з фіксованої комбінації двох препаратів — інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) та блокатора кальцієвих каналів (БМК) чи діуретика. Проте є певні складнощі, пов'язані з використанням діуретиків у осіб з ЦД та АГ. По-перше, метаболічно нейтральних діуретиків не існує. По-друге, тіазидні та тіазидоподібні діуретики мають обмеження у призначенні пацієнтам зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), що часто спостерігається на тлі діабетичної нефропатії.

Зазвичай пацієнти із ЦД мають високий ризик СС-подій, тому антигіпертензивну терапію в них треба починати з фіксованих комбінацій. Це дасть змогу ефективно контролювати АТ і мінімізувати ураження органів-мішеней. Найчастіше в осіб із ЦД 2-го типу використовують поєднання двох антигіпертензивних препаратів — іАПФ або сартану з БМК. У випадках справжньої резистентної АГ рекомендоване додаткове призначення гіпотензивних засобів центрального механізму дії, спіронолактону або β-блокаторів.

Слід підкреслити, що призначення потрійної фіксованої комбінації ліків — другий крок антигіпертензивної терапії. Крім того, у кожного пацієнта наявні індивідуальна чутливість до різних препаратів та генетична схильність щодо відповіді на той чи інший медикамент. Тому швидкий перехід із подвійної на потрійну фіксовану комбінацію гіпотензивних засобів не завжди є обґрунтованим.

Однією з найбільш ефективних подвійних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, зокрема у пацієнтів із ЦД, є олмесартан/амлодіпін (препарат **Аттеніто**). Важлива перевага цього лікарського засобу — можливість застосування при значно зниженій ШКФ (до 20 мл/хв), тоді як деякі комбінації мають обмеження при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м².

Так, доступні результати дослідження ренопротекторних властивостей різних антигіпертензивних препаратів (як-то ніфедипін, амлодіпін, еналаприл, лозартан, кандесартан, телмісартан, валсартан і олмесартан) у пацієнтів з АГ. На тлі тривалого приймання (понад одного року) вказаних лікарських засобів проводили оцінку кількості АПФ 2-го типу (ферменту, який може сприяти ренопротекції) в сечі. Було продемонстровано, що тільки олмесартан підвищував рівень АПФ2 у сечі, що забезпечувало потенційно більший ренопротекторний ефект (Furuhashi et al., 2014).

Відомо, що олмесартан знижує рівень мікроальбумінурії у хворих на ЦД та АГ. У клінічному дослідженні було показано, що застосування олмесартану корелювало зі зменшенням співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі у пацієнтів з АГ, ЦД та ранньою нефропатією на 28,4% більше, ніж за приймання інших сартанів (Ikeda et al., 2009). Ще в одному клінічному випробуванні олмесартан краще знижував рівень протеїнурії в осіб з АГ та не-діабетичною нефропатією порівняно з іншими сартанами (як-то лозартан, валсартан, кандесартан), що своєю чергою сприяло ренопротекції (Ono et al., 2013).

Значну антигіпертензивну дію препарату Аттеніто доведено в численних клінічних дослідженнях. Зокрема, у трьох плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях порівнювали

антигіпертензивний ефект Аттеніто в дозі 40/10 мг та комбінації валсартану/амлодіпін по 320/10 мг. Було продемонстровано виразніший гіпотензивний вплив Аттеніто — препарат знижував САТ на 10 мм рт. ст. і ДАТ на 6 мм рт. ст. краще, ніж комбінація валсартану/амлодіпін (Ram et al., 2009).

Також за результатами клінічного дослідження SEVITENSION, терапія сартаном (олмесартаном) у поєднанні з амлодіпіном перевершувала периндоприл/амлодіпін щодо впливу на центральний САТ у пацієнтів з АГ та високим СС-ризиком. При цьому Аттеніто асоціювався з більшою кількістю випадків досягнення цільового АТ (<130/80 мм рт. ст.) порівняно з тими хворими, яким призначали комбінацію периндоприлу/амлодіпін (Ruilopec et al., 2013).

Крім того, олмесартан навіть у режимі монотерапії в клінічній практиці ефективніше знижує АТ порівняно з іншими сартанами (Venkata et al., 2011). На додачу, збільшення дози цього препарату асоційоване з достовірним дозозалежним зменшенням набряків, пов'язаних із прийманням амлодіпін (Chrysant et al., 2008).

Наскільки обґрунтованим є застосування Аттеніто у пацієнтів з АГ та метаболічними порушеннями або вже діагнованим ЦД?

Потужний гіпотензивний ефект цього препарату в осіб із ЦД та ожирінням був доведений у масштабному клінічному дослідженні SERVE. У ньому взяли участь 15 тис. пацієнтів з АГ та коморбідними станами, які не досягли цільового АТ на первинному етапі медичної допомоги. При цьому застосування олмесартану з амлодіпіном у таких хворих супроводжувалося цікавою закономірністю: чим вищим був вихідний ступінь АГ, тим більше знижувався АТ. Але в пацієнтів з ізольованою систолічною АГ або АГ 1-го ступеня не було випадків надмірного зниження АТ (Bramlage et al., 2010).

Також у дослідженні G. Derosa et al. (2013) спостерігалось достовірне досягнення цільового рівня АТ під час добового моніторингу в осіб з АГ, ЦД або ожирінням (Punzi et al., 2011). Крім того, було доведено, що тривале застосування Аттеніто (протягом року) корелювало з нормалізацією рівня глюкози крові та індексу НОМА.

І наостанок, який максимальний часовий проміжок необхідний для адекватної оцінки ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії?

Зазвичай сартани за умови регулярного застосування поступово збільшують концентрацію в організмі протягом 7-10 днів, а максимальний ефект розвивається в середньому через чотири тижні від початку використання лікарського засобу. З усіх представників групи сартанів найшвидше максимальна антигіпертензивна дія розвивається саме в олмесартану — через 1-2 тижні від початку застосування (Munger et al., 2011).

Відомо, що максимальна концентрація амлодіпін у крові досягається через 6-12 год після перорального приймання, а стабільна збалансована концентрація, що забезпечує стійкий гіпотензивний ефект, — через 7-8 днів регулярного застосування. Для амлодіпін властивий тривалий гіпотензивний вплив за рахунок широкого діапазону періоду напіввиведення (35-50 год).

У цьому аспекті цікавими є результати дослідження, де порівнювали ефективність утримання АТ після пропуску чергової дози фіксованих комбінацій 20-40 мг олмесартану з 5-10 мг амлодіпін та 4-8 мг периндоприлу з 5-10 мг амлодіпін. Було показано, що поєднане використання олмесартану з амлодіпіном швидше знижувало АТ протягом 24 тижнів спостереження та забезпечувало його стійке утримання у разі пропуску чергової дози (Redon et al., 2016).

Таким чином, застосування подвійних фіксованих комбінацій гіпотензивних препаратів є достатньо ефективним і обґрунтованим кроком антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ та ЦД. Завдяки цій лікувальній стратегії вдається забезпечувати оптимальний контроль АТ і, відповідно, запобігати розвитку фатальних СС-подій.

Підготувала Людмила Онищук

Венозний тромбоемболізм: діагностика та лікування

Оновлену настанову Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020) було розроблено з метою прискорення діагностики та підвищення ефективності лікування венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у дорослих пацієнтів. До основних проявів ВТЕ належать тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), які можуть бути водночас виявлені в одного хворого. У настанові також враховано найпоширеніші стани, за яких зростає ймовірність ВТЕ, зокрема тромбофілію та рак. Також надано доказово обґрунтовані рекомендації з вибору антикоагулянтної терапії в різних клінічних ситуаціях. Пропонуємо до вашої уваги узагальнений огляд алгоритмів ведення пацієнтів із ВТЕ.

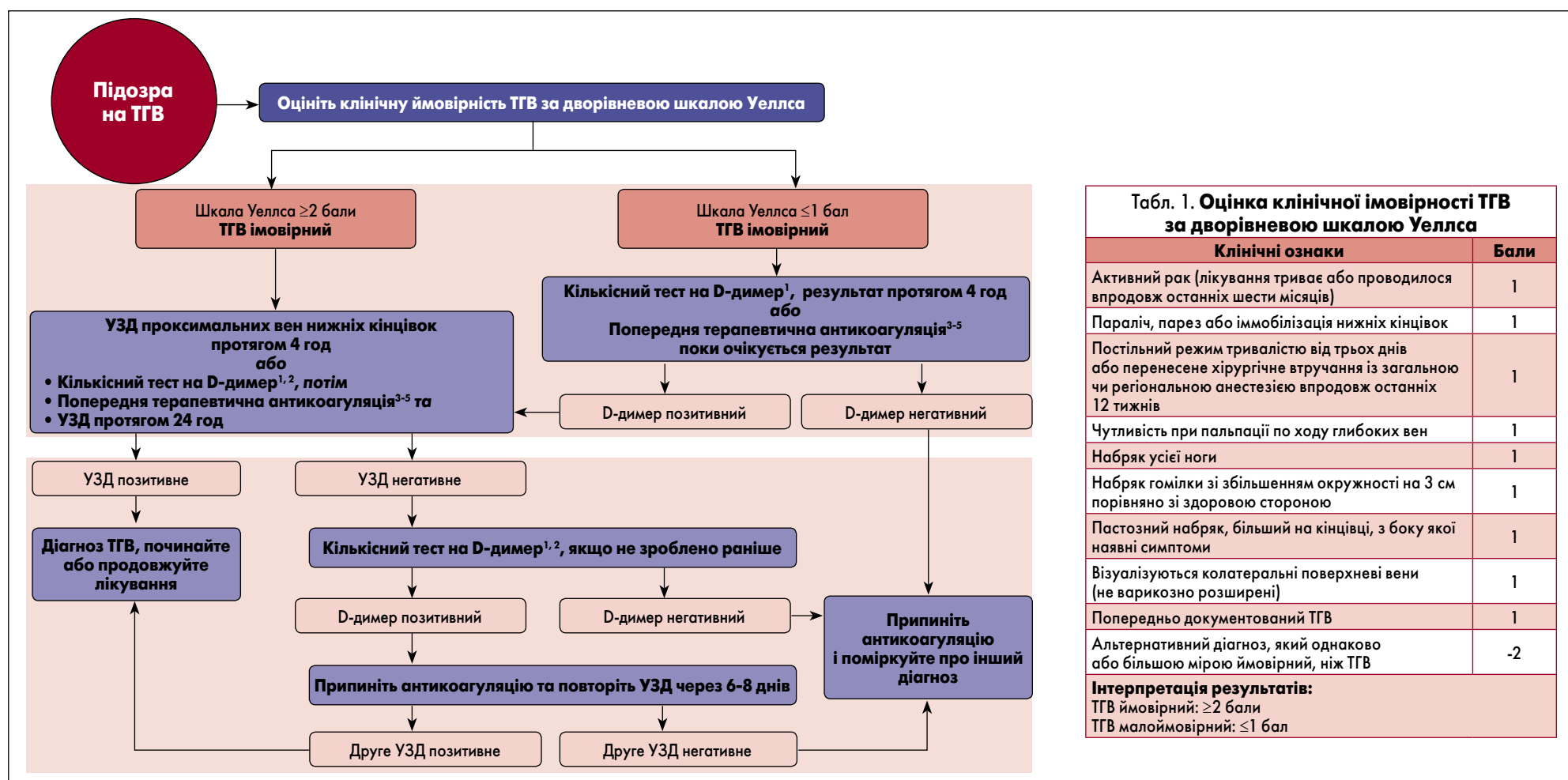


Рис. 1. Підозра на наявність ТГВ: діагноз і початкова тактика

Примітки: УЗД – ультразвукове дослідження. ¹ Лабораторний або швидкий тест. Слід враховувати, що порогові значення відрізняються за віком (для осіб від 50 років). ² Достатньо виконати тест на D-димер лише один раз у процесі діагностики. ³ Варто призначити гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий та активований частковий тромбопластиновий час, але антикоагулянтну терапію розпочинати до отримання результатів, за потреби переглянути впродовж 24 год. ⁴ За можливості розпочинати з антикоагулянту, який можна буде продовжувати вводити, якщо ТГВ підтвердиться. ⁵ Антикоагулянти прямої дії та деякі гепарини низької молекулярної маси не мають показань для терапії ТГВ.

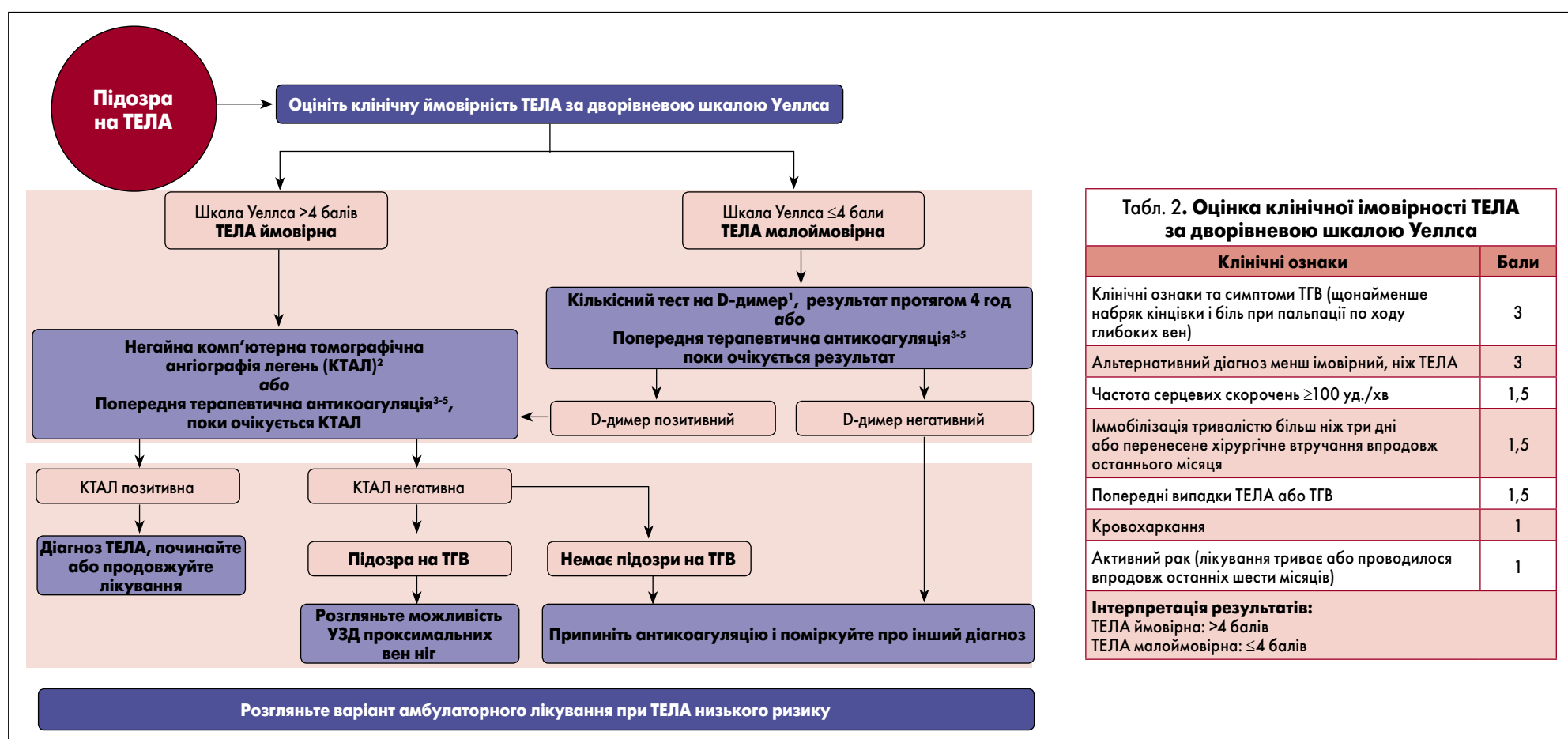


Рис. 2. Підозра на наявність ТЕЛА: діагноз та початкова тактика

Примітки: ¹ Лабораторний або швидкий тест. Слід враховувати, що порогові значення відрізняються за віком (для осіб після 50 років). ² Перед виконанням КТАЛ слід оцінити можливі протипоказання, такі як алергічні реакції, тяжка дисфункція нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв при розрахунку за формулою Кокрофта – Голта) або високий ризик від опромінення. ³ Варто призначити гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий та активований частковий тромбопластиновий час, але антикоагулянтну терапію розпочинати до отримання результатів, за потреби переглянути впродовж 24 год. ⁴ За можливості розпочинати з антикоагулянту, який можна буде продовжувати вводити, якщо ТЕЛА підтвердиться. ⁵ Антикоагулянти прямої дії та деякі гепарини низької молекулярної маси не мають показань для терапії підозрюваної ТЕЛА.

Табл. 3. Антикоагулянтна терапія ТГВ або ТЕЛА

ТЕЛА з нестабільною гемодинамікою	• Призначте гемограму, тести на функцію нирок і печінки, протромбіновий і активований частковий тромбoplastиновий час, але антикоагулянтну терапію розпочинайте до отримання результатів. Перегляньте і за потреби відкоригуйте терапію впродовж 24 год • Призначте антикоагулянтну терапію щонайменше на три місяці. Враховуйте протипоказання, супутні стани та побажання пацієнта • Через три місяці (3-6 місяців при активному раку) оцініть переваги та ризики продовження, припинення або зміни лікування антикоагулянтом. Розгляньте варіант довготривалої терапії для вторинної профілактики*			
Маса тіла При масі тіла <50 або >120 кг доцільно контролювати терапевтичний рівень антикоагулянту Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів	Немає ураження нирок, активного раку, антифосфоліпідного синдрому Гемодинаміка стабільна	Ниркова дисфункція (за кліренсом креатиніну, формула Кокрофта – Голта)	Активний рак (пацієнт отримує цитотоксичну терапію, діагноз встановлено впродовж останніх шести місяців, рецидив, метастатичний або неоперабельний рак)	Антифосфоліпідний синдром (потрійно позитивний, встановлений діагноз)
Моніторування МНВ Не слід рекомендувати пацієнтам самостійно моніторувати МНВ	Розгляньте можливість застосування апіксабану або ривароксабану Якщо жоден не підходить, розгляньте наступні варіанти терапії: • НМГ щонайменше п’ять днів, після чого перейти на дабігатран або едоксабан • НМГ у поєднанні з АВК щонайменше п’ять днів або до досягнення МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Якщо КК 15-50 мл/хв, розгляньте один із наступних варіантів лікування: • апіксабан • ривароксабан • НМГ щонайменше п’ять днів, потім едоксабан або дабігатран, якщо КК ≥30 мл/хв • НМГ або НФГ разом із АВК щонайменше п’ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Розгляньте призначення НОАК	Розгляньте застосування НМГ разом з АВК щонайменше п’ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК
Ураження нирок або активний рак Деякі НМГ протипоказані при нирковій дисфункції, Більшість антикоагулянтів протипоказані при активному раку		Якщо КК <15 мл/хв, розгляньте один із наступних варіантів лікування: • НМГ • НФГ • НМГ або НФГ разом з АВК щонайменше п’ять днів чи поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	Якщо НОАК не підходять, розгляньте один із наступних варіантів лікування: • НМГ • НМГ разом з АВК щонайменше п’ять днів або поки не буде досягнуто МНВ 2,0 за результатами двох послідовних аналізів; потім продовжуйте терапію лише АВК	
Невдале лікування Якщо антикоагулянтна терапія неефективна: • перевірте комплаєнс • виключіть інші стани з гіперкоагуляцією • підвищіть дозу або перейдіть на антикоагулянт з іншим механізмом дії		Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів	Враховуйте вимоги інструкцій із підбору доз антикоагулянтів Дотримуйтеся локального протоколу або порад фахівців вищих рівнів	

Примітки: АВК – антагоністи вітаміну К; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НМГ – низькомолекулярні гепарини; НФГ – нефракціонований гепарин; НОАК – нові пероральні антикоагулянти, КК – кліренс креатиніну.
* Довготривала антикоагуляція для вторинної профілактики тромбоемболій: коментар комітету із розробки настанови
Переваги антикоагулянтної терапії поза межами рекомендованого тримісячного курсу лікування ВТЕ недостатньо вивчені. Тому після трьох місяців (а у хворих на рак – від 3 до 6 місяців) рекомендовано переглянути потребу в антикоагулянтах, оцінити переваги та ризики продовження, припинення або зміни терапії. В цьому проміжку часу мета антикоагуляції змінюється з лікування ВТЕ на зниження ризику рецидиву ВТЕ.
Продовження антикоагуляції за межі трьох місяців має меншу користь для пацієнтів зі спровокованими ТГВ або ТЕЛА, якщо провокувальний фактор усунуто або ж він втратив актуальність, оскільки ризик рецидиву низький порівняно з неспровокованими ТГВ чи ТЕЛА. Щодо пацієнтів із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА, комітет дійшов згоди, що за умови низької вірогідності кровотеч користь від продовження антикоагуляції перевершує можливі ризики. Шкала HAS-BLED допомагає виявити пацієнтів із неспровокованими ТГВ або ТЕЛА, які мають особливо високий ризик кровотеч і отримують більше користі від припинення антикоагуляції. Натомість немає жодної достатньо надійної шкали для прогнозування рецидивів тромбоемболізму.
Комітет вважає, що найкращою опцією для продовження антикоагулянтної терапії має бути той препарат, яким проводилося лікування упродовж перших трьох місяців за умови доброї переносимості. Будь-які переключення з одного антикоагулянту на інший не рекомендовані через можливі нові побічні ефекти, проблеми з комплаєнсом та моніторуванням параметрів згортання крові (особливо при переході з НОАК на АВК). Для пацієнтів, яким антикоагулянтну терапію не продовжено, існують докази, що ацитилсаліцилова кислота (АСК) знижує ризик рецидиву ТГВ або ТЕЛА впродовж двох років порівняно з відсутністю будь-якого лікування. Протягом чотирьох років приймання АСК не знижувало частоту тромбоемболічних подій порівняно з відсутністю лікування. Враховуючи ці докази, комітет дійшов згоди, що АСК у дозах 75-150 мг/добу може бути прийнятною опцією для вторинної профілактики ВТЕ у пацієнтів, які не бажають продовжувати антикоагулянтну терапію.
У пацієнтів, які отримують тривалу антикоагулянтну терапію або АСК, рекомендовано принаймні щороку проводити переоцінку факторів ризику ВТЕ, кровотеч та загального стану здоров’я.

Вторинна профілактика венозного тромбоемболізму в пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії: показання, тривалість та оптимальні препарати

Останнім часом захворюваність на венозний тромбоемболізм (ВТЕ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) має тенденцію до збільшення. З одного боку, це зумовлено поліпшенням діагностичних можливостей щодо виявлення даних патологій, з іншого – фактичним зростанням їхньої кількості через зміну способу життя та харчування, вищу частоту супутніх хвороб, які є факторами ризику тромбозів, та загальне постаріння населення.

Основою лікування ВТЕ є антикоагулянтна терапія (АКТ) [1-4]. Її слід розпочинати якомога раніше ще на етапі діагностики і проводити щонайменше протягом трьох місяців. АКТ проходить у декілька етапів (рис. 1):

1. Початковий (або лікувальний) етап триває в середньому 5-7 днів (до 21 дня при використанні ривароксабану). У цей період можна застосовувати парентеральні препарати – нефракціонований (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ) – переважно у пацієнтів із ТЕЛА груп високого та проміжного ризику або лікувальні дози прямих оральних (не вітамін К-залежних) антикоагулянтів (ПОАК) ривароксабану чи апіксабану при ТЕЛА проміжного/низького та низького ризику.

2. Етап тривалої АКТ становить від 5-7 (21) днів до трьох місяців. Терапія спрямована на профілактику повторних ВТЕ у хворих.

3. Етап пролонгованого лікування, що триває понад трьох місяців та невизначено довго. Призначувана терапія також спрямована на запобігання повторним ВТЕ.

Перші два етапи є обов'язковими для всіх пацієнтів. Етап пролонгованої АКТ проводять у частини хворих з обов'язковою оцінкою співвідношення користі й ризику щодо подальшої АКТ кожні 3-4 місяці.

Препаратами вибору для вторинної профілактики ВТЕ є ПОАК (апіксабан, ривароксабан, дабігатран, едоксабан), які мають зіставну з варфарином ефективність щодо попередження тромбоемболій, але суттєво (приблизно на 40%) нижчий ризик геморагічних ускладнень. Антагоністи вітаміну К (АВК) для вторинної профілактики ВТЕ на даний час перейшли у категорію препаратів другого ряду [5-6]. Якщо все ж таки призначають АВК, терапію слід починати паралельно з іншим антикоагулянтом (НМГ, ПОАК тощо), відміна якого можлива лише після досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0-3,0 протягом щонайменше двох днів поспіль.

Подальша терапія АВК вважається безпечною та ефективною, тільки якщо більш ніж 70% вимірювань МНВ знаходяться у вказаному інтервалі: від 2,0 до 3,0. Рішення щодо продовження лікування понад обов'язкових 3-6 місяців приймають на основі оцінки тромботичних та геморагічних ризиків для кожного окремого пацієнта. Надалі доцільність продовження медикаментозної вторинної профілактики слід аналізувати кожні 3-4 місяці.

Метою тривалої антикоагулянтної терапії після ТЕЛА є запобігання рецидивам ВТЕ. Для цього у більшості хворих застосовують ПОАК, як альтернативу – АВК. При лікуванні осіб із ВТЕ та онкологічними захворюваннями тривало використовують НМГ або ПОАК, окрім пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [3, 7]. НМГ також рекомендовані для вторинної профілактики ВТЕ у вагітних. У пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом для проведення оральної АКТ перевагу варто віддавати АВК.

Більшість рандомізованих випробувань, присвячених вивченню ефективності тривалої АКТ після ВТЕ, включали осіб із тромбозом глибоких вен (ТГВ) з/без ТЕЛА, і лише декілька досліджень фокусувалися тільки на пацієнтах із ТЕЛА. Ймовірність рецидиву ВТЕ після ТЕЛА чи проксимального ТГВ майже однакова, втім після ТЕЛА частіше рецидивує саме ТЕЛА. Як наслідок, рецидиви захворювання після ТЕЛА мають майже вдвічі більшу летальність.

Результати досліджень свідчать, що пацієнти з ТЕЛА повинні отримувати АКТ протягом щонайменше 3-6 місяців. Частини хворих із високою вірогідністю рецидивів потребують продовження АКТ довше цього обов'язкового терміну. Рішення щодо продовження терапії приймають на підставі оцінки тромботичних та геморагічних ризиків для кожного пацієнта індивідуально. Визначення тривалості АКТ після епізоду ТЕЛА є однією з найбільш складних задач у лікуванні цих хворих.

Загалом АКТ характеризується високою ефективністю в попередженні рецидивів ВТЕ під час лікування (зниження ризику на ~90%), але не позбавляє рецидивів після його припинення [5]. Відповідно, антикоагулянти відмінюють, коли ймовірність рецидивів ВТЕ стає нижчою за ризик розвитку кровотеч, та через незручності, пов'язані з продовженням АКТ. Залучення пацієнта до прийняття спільного рішення щодо доцільності продовження АКТ є дуже важливим та суттєво покращує комплаєнс.

Вважається, що ризик рецидиву ВТЕ після припинення АКТ залежить від особливостей виникнення індексної події [3]. В основі цього підходу лежить уявлення про те, що кожний пацієнт має певний «базисний» тромботичний ризик, який складається з низки факторів, таких як вік, стать, вага, генетичні особливості системи згортання крові, супутні захворювання та стани тощо. Дія будь якого додаткового, зазвичай тимчасового, чинника підвищує

цей ризик та у деяких хворих призводить до подолання уявної межі тромбоутворення, що є причиною розвитку ВТЕ. Чим менший за тромбогенністю фактор призвів до виникнення ВТЕ, тим вищий базисний ризик має пацієнт і, відповідно, більша вірогідність появи повторних тромбоемболічних ускладнень (рис. 2).

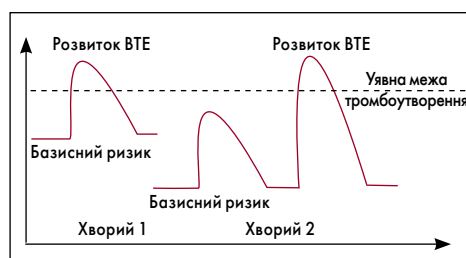


Рис. 2. Хворий 1: високий базисний ризик тромбоемболізації, відповідно, ВТЕ розвинувся внаслідок дії малого тимчасового фактора; хворий 2: значно нижчий базисний ризик, тож малий тимчасовий фактор не призвів до ВТЕ, що відбувся пізніше під дією потужного тимчасового фактора

Примітки: Після припинення дії тимчасових чинників ризик тромбоутворення повернувся до базисного рівня. Вірогідність рецидиву ВТЕ є значно більшою у хворого 1 (із високим базисним ризиком).

Таким чином, усіх пацієнтів можна розділити на п'ять основних груп:

- хворі, в яких ТЕЛА була спровокована дією значного (потужного) тимчасового або оборотного фактора ризику (велике хірургічне втручання або травма);
- пацієнти, в котрих індексний епізод ТЕЛА виник на тлі дії малого (слабкого) тимчасового/оборотного чинника ризику або наявного на момент відміни АКТ (незлов'язного новоутворення);
- особи без явного фактора ризику для виникнення первинного епізоду ТЕЛА («ідіопатична» ТЕЛА);
- пацієнти з одним або більшою кількістю епізодів ВТЕ в анамнезі, а також особи із протромботичними станами (антифосфоліпідний синдром, тромбофілії);
- хворі з активним злоякісним новоутворенням.

У таблиці наведений ризик повторних тромбоемболічних ускладнень у хворих

залежно від основного фактора, який призвів до розвитку первинної ТЕЛА. Вважається, що найнижчий ризик повторення мають пацієнти, в яких перший епізод ВТЕ стався після великого оперативного втручання (тривалістю понад 30 хв), травми з переломами або довгочасного ліжкового режиму із приводу соматичного захворювання.

Згідно з рекомендаціями, у хворих, в яких причиною первинної ТЕЛА був великий тимчасовий або оборотний чинник, АКТ можна відмінити після обов'язкових трьох місяців лікування. Раннє припинення АКТ також інколи доцільно розглянути в молодих жінок, у котрих ВТЕ діагностовано в перші 2-3 місяці після початку приймання гормональних контрацептивів із вмістом естрогену, за умови відміни такої терапії.

Навпаки, у разі активного злоякісного новоутворення, повторного ВТЕ за відсутності дії великого тимчасового або оборотного фактора ризику чи в осіб із тромбофіліями (як-то антифосфоліпідний синдром, дефіцит антитромбіну, протеїну C/S, гомозиготна мутація V фактора Leiden або протромбіну G20210A), АКТ слід продовжити на невизначений термін. Таким чином, тестування на тромбофілії (зокрема на розвиток антифосфоліпідного синдрому) рекомендоване всім хворим віком до 50 років з «ідіопатичною» ТЕЛА та за наявності ВТЕ у родинному анамнезі. Втім на сьогодні відсутні докази переваги тривалої АКТ у пацієнтів із гетерозиготною мутацією V фактора Leiden або протромбіну G20210A.

Онкологічне захворювання в активній стадії також є одним з основних факторів ризику повторних ВТЕ, при цьому частота рецидивів становить близько 20% протягом перших 12 місяців після індексної події. Для оцінки схильності до розвитку рецидиву ВТЕ в онкохворих можна використовувати шкалу Ottawa, запропоновану як в оригінальному, так і модифікованому варіантах (табл. 2) [8-9].

Метааналіз дев'яти досліджень (n=14 963) показав, що за оригінальною шкалою Ottawa 49,3% пацієнтів було віднесено до категорії високого ризику, при цьому рецидиви ВТЕ протягом шістьох місяців спостерігали у 18,6% даної групи хворих. Ймовірність рецидиву в осіб із низьким ризиком (50,7%) становила 7,4%.

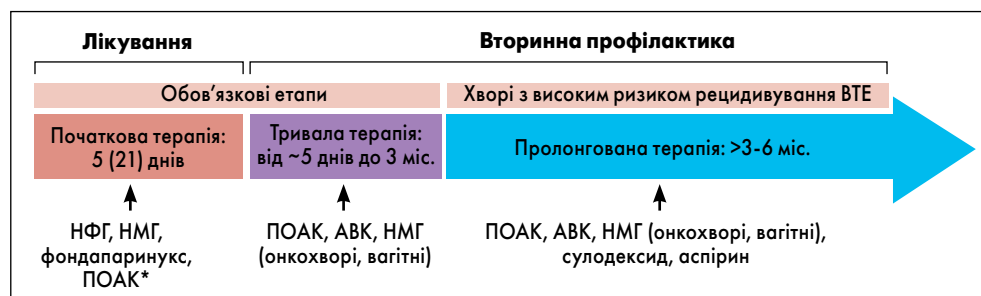


Рис. 1. Антитромботичні препарати, рекомендовані для застосування на кожному етапі АКТ при ВТЕ

Примітки: АВК – антагоністи вітаміну К. * Ривароксабан чи апіксабан.

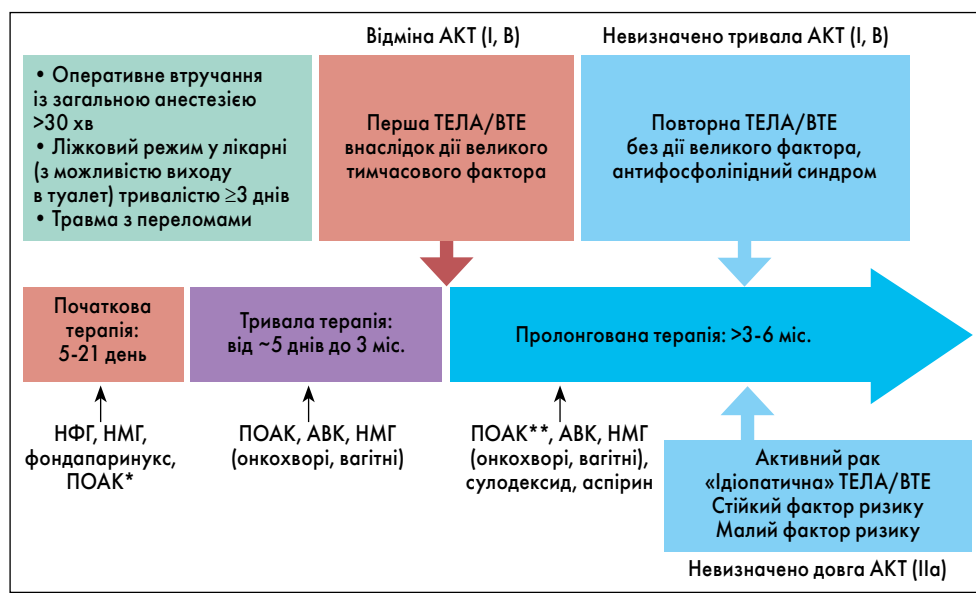


Рис. 3. Принципи пролонгованої АКТ у пацієнтів із ТЕЛА/ВТЕ

Примітки: * Лікувальні дози ривароксабану впродовж 21 дня, апіксабану – 7 днів; ** знижені дози ривароксабану, апіксабану після 6 місяців.

За модифікованою шкалою до групи низького ризику було включено 19,8% хворих із вірогідністю рецидиву ВТЕ 2,2% протягом шести місяців, проміжного ризику – 40,7% із ризиком рецидиву 7,1% та високого ризику – 39,5% з імовірністю рецидиву 10,2%.

За даними п'ятьох рандомізованих клінічних досліджень, тривала терапія НМГ протягом 3-6 місяців при рак-асоційованих тромбозах порівняно з комбінацією НМГ (5-10 днів) та АВК супроводжувалася зниженням ризику рецидивів ВТЕ на 40% за подібної кількості великих кровотеч на тлі двох режимів лікування [10].

Завдяки цьому НМГ стали стандартом вторинної профілактики ВТЕ в онкологічних пацієнтів, втім імовірність рецидивів ВТЕ навіть на тлі НМГ в осіб з активним новоутворенням лишається у межах 7-9% (порівняно з 1,5-3% у загальній популяції хворих). На додаток, висока вартість НМГ та незручність тривалої парентеральної терапії потребують пошуку нових підходів до лікування.

Останнім часом активно вивчається використання ПОАК у даної категорії пацієнтів. У дослідженні HOKUSAI VTE Cancer терапія едоксабаном мала зіставну з НМГ дальтепарином ефективність щодо попередження первинної комбінованої кінцевої точки (рецидив ВТЕ / велика кровотеча) протягом 12 місяців спостереження: відносний ризик (ВР) 0,97; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,70-1,36 [11]. Великі кровотечі частіше мали місце у групі едоксабану, ніж дальтепарину (6,9 та 4% випадків відповідно; ВР 1,77; 95% ДІ 1,03-3,04). Різниця переважно була зумовлена збільшенням кровотеч у хворих на рак ШКТ.

Подібні результати були отримані у дослідженні SELECT-D, в якому ривароксабан (відкрите призначення) мав переваги перед дальтепарином щодо запобігання повторним ВТЕ (ВР 0,43; 95% ДІ 0,19-0,99). Однак лікування асоціювалося з несуттєвим підвищенням частоти великих кровотеч (ВР 1,83; 95% ДІ 0,68-4,96) та достовірним збільшенням клінічно значущих кровотеч (ВР 3,76; 95% ДІ 1,63-8,69) [12]. У випробуванні CARAVAGGIO апіксабан мав подібну з дальтепарином ефективність щодо попередження розвитку повторних ВТЕ (ВР 0,63; 95% ДІ 0,37-1,07) та не призводив до зростання кількості великих кровотеч (ВР 0,82; 95% ДІ 0,40-1,69) [13].

На сьогодні НМГ у більшості настанов лишаються препаратами першого ряду для вторинної профілактики ВТЕ в онкохворих [7]. НМГ також рекомендовані пацієнтам із порушеннями ковтання або всмоктування на тлі злоякісного захворювання чи особам із виразною дисфункцією нирок. Однак останні дослідження свідчать, що ПОАК (апіксабан, едоксабан та ривароксабан) є дієвою та безпечною альтернативою НМГ в онкологічних пацієнтів, особливо за низького ризику кровотеч та відсутності злоякісного ураження ШКТ [3].

Більшість пацієнтів із проміжним ризиком рецидиву ВТЕ також потребують пролонгованої АКТ (рис. 3). До цієї категорії відносять осіб з:

- «ідіопатичною» або «неспровокованою» ТЕЛА, коли не вдається виявити фактор, який став причиною хвороби;
- ТЕЛА на тлі дії постійного чинника ризику (незлаякісного новоутворення), наприклад активного автоімунного захворювання, хронічного запального процесу кишечника, дія яких продовжується;
- ТЕЛА на тлі малого оборотного фактора (нетривале або малоінвазивне хірургічне втручання, нетривала/позалікарняна іммобілізація, вагітність чи терапія естрогеном за відсутності антифосфоліпідного синдрому).

Після закінчення перших двох (обов'язкових) етапів АКТ в осіб із ВТЕ, причиною якого стала дія потужного тимчасового оборотного фактора (велике оперативне втручання, травма з переломами, тривалий

ліжковий режим), АКТ відмінюють (I, B). У всіх інших пацієнтів терапію продовжують (I/IIa) та кожні 3-4 міс. проводять оцінку тромботичних і геморагічних ризиків. АКТ відмінюють, коли геморагічні ризики починають переважати.

До додаткових факторів ризику тромбоутворення (відповідно до рецидиву ТЕЛА) також відносять підвищений рівень Д-димеру, що зберігається на тлі АКТ чи після припинення, залишкові явища тромбозу в глибоких венах нижніх кінцівок при проведенні компресійної ультрасонографії або комп'ютерної томографії, залишкову обструкцію прохідності легневих артерій за даними вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії [14-16]. Повторні ВТЕ частіше виникають у чоловіків віком ≤50 років та пацієнтів після 70-75 років, осіб із ожирінням та парезом нижніх кінцівок [17, 18].

Додаткові фактори ризику рецидивів ВТЕ	
• Чоловіча стать	
• Вік (чоловіки ≤50 років та всі пацієнти ≥70 років)	
• Підвищення індексу маси тіла	
• Парез нижніх кінцівок	
• Високий рівень Д-димеру, що зберігається	
• Залишковий венозний тромбоз (за даними УЗД)	
• Залишкова обструкція прохідності легневих артерій	

Існує низка клінічних шкал, що допомагають у визначенні тромботичного ризику в пацієнтів після ВТЕ: віденська шкала, HERDOO2, DASH, DAMOVES тощо. Із них валідизовані у клінічних дослідженнях віденська шкала та HERDOO2, яку розроблено для оцінки ризику в жінок [19-20].

Після шістьох місяців АКТ для продовження вторинної профілактики можна

використовувати знижені дози апіксабану (2,5 мг двічі на день) або ривароксабану (10 мг/добу). Ефективність та безпеку цих дозувань ПОАК було підтверджено у дослідженнях AMPLIFY Extension та EINSTEIN CHOICE [21, 22].

У деяких пацієнтів із непереносимістю чи протипоказаннями до АКТ або ж високим геморагічним ризиком для проведення пролонгованої АКТ можна використовувати сулодексид. Сулодексид – це глікозаміноглікан природного походження, який на 80% складається з гепариноїдної фракції та на 20% – із дерматану сульфату. Крім антикоагулянтної дії, сулодексид активує фібриноліз та сприяє відновленню глікокаліксу на поверхні клітин ендотелію.

Ефективність сулодексида для вторинної профілактики ВТЕ було доведено у дослідженні SURVET [23]. У випробування було залучено 615 пацієнтів із першим епізодом «неспровокованої» ВТЕ (92% ТГВ та 8% ТЕЛА), які впродовж 3-12 місяців до включення отримували терапію АВК. Спостереження протягом двох років виявило достовірне зниження (~50%) кількості рецидивів ВТЕ на тлі терапії сулодексидом (500 ліпопротеїн-ліпазних одиниць двічі на добу) порівняно із плацебо (ВР 0,49; 95% ДІ 0,27-0,92; р=0,02). При цьому в жодного пацієнта як на тлі сулодексида, так і плацебо не зареєстровано розвитку великої кровотечі. Кількість клінічно значущих кровотеч була також однаковою в обох групах (2 при застосуванні сулодексида та 2 – плацебо). Тому використання сулодексида має найбільші переваги в осіб із високим геморагічним ризиком.

Табл. 1. Класифікація факторів ризику розвитку ВТЕ залежно від вірогідності рецидиву протягом тривалого періоду спостереження		
Вірогідність повторного ВТЕ	Фактор ризику розвитку первинної ТЕЛА	Приклад
Низька (<3% на рік)	Великий тимчасовий або оборотний фактор, асоційований із більш ніж 10-разовим підвищенням ризику розвитку ВТЕ (порівняно з пацієнтами без дії чинника)	• Оперативне втручання із загальною анестезією >30 хв • Ліжковий режим у лікарні (з можливістю виходу в туалет) тривалістю ≥3 днів • Травма з переломами
	Тимчасовий або оборотний фактор, асоційований із менш ніж 10-разовим підвищенням ризику розвитку ВТЕ	• Мале хірургічне втручання (загальна анестезія <30 хв) • Госпіталізація тривалістю <3 діб • Терапія / контрацепція естрогенами • Вагітність, пологовий період • Ліжковий режим поза лікарнею із приводу гострого захворювання тривалістю ≥3 днів • Ушкодження ноги (без перелому), яке призвело до обмеження рухливості • Довготривалий переліт
Проміжна (3-8% на рік)	Стійкий фактор ризику (незлаякісне новоутворення)	• Запальне захворювання кишечника • Активне автоімунне захворювання
	«Ідіопатична» ТЕЛА	
Висока (>8% на рік)		• Активне злоякісне новоутворення • ≥1 епізод ВТЕ за відсутності великого тимчасового або оборотного фактора ризику • Антифосфоліпідний синдром
Примітки: Адаптовано за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейського респіраторного товариства (ESC/ERS, 2019) [3].		

Табл. 2. Оцінка ризику рецидиву за шкалою Ottawa у пацієнтів із ВТЕ, що корелює з онкопатологією		
Фактор ризику	К-ть балів (оригінальна шкала)	К-ть балів (модифікована шкала)
Жіноча стать	1	1
Рак легенів	1	1
ВТЕ в анамнезі	1	1
Рак грудей	-1	-1
Рак 1-ї стадії	-2	не оцінюється
Рак 1-ї або 2-ї стадії	не оцінюється	-1
Ризик рецидиву	низький ≤0 високий ≥1	низький ≤-1 проміжний = 0 високий ≥1

Табл. 3. Шкала визначення ризику кровотеч в осіб із ВТЕ		
	р	Бал
Активний рак (ActiVe cancer)	0,0002	2
Чоловіки з неконтрольованою гіпертензією (Male patient with uncontrolleD hypertension)	0,0020	1
Анемія (AnEmia)	0,0016	1,5
Кровотеча в анамнезі (History of BLEeding)	0,0059	1,5
Вік ≥60 років (AgE ≥60 years)	0,0001	1,5
Ниркова дисфункція (Renal Dysfunction)	0,0043	1,5

У межах двох випробуваннях ASPIRE та WARFASA, в які сумарно було включено 1224 пацієнти, призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) після закінчення стандартної АКТ супроводжувалося зниженням ризику рецидивів ВТЕ на 30-35% порівняно із плацебо [24-25]. Клінічно значущі кровотечі реєстрували у 12 хворих (7 великих) групи плацебо та 18 (9 великих) – АСК, що не мало статистичної достовірності. Втім, ривароксабан у дозі 10 або 20 мг/добу в дослідженні EINSTEIN CHOICE був значно ефективніший за АСК щодо вторинної профілактики ВТЕ при однаковому ризику великих та клінічно значущих кровотеч [22].

Належну оцінку геморагічних ризиків у пацієнтів, що отримували АКТ із приводу ВТЕ, не проводили. З огляду на наявні дані, до факторів ризику відносять [3]:

- похилий вік (зокрема >75 років);
- шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі (особливо, якщо захворювання, що їх викликало, не було вилікуване);
- геморагічний або ішемічний інсульт в анамнезі;
- хронічна ниркова чи печінкова недостатність;
- супутнє лікування антиагрегантами (за можливості слід уникати);
- інші серйозні гострі чи хронічні захворювання;
- незадовільний контроль за проведенням АКТ (погане дотримання рекомендацій щодо лікування або <70% значень МНВ у межах 2,0-3,0 на тлі приймання АВК).

Із метою оцінки ризику кровотеч на тлі АКТ у хворих на ТЕЛА можна використовувати клінічні шкали, як-то RIETE, OBRI, HAS BLEED тощо. На сьогодні єдиною верифікованою шкалою у пацієнтів із ВТЕ, які приймають ПОАК, є VTE-BLED (табл. 3) [26]. Ризик кровотеч вважається високим, якщо хворий набирає більш як 2 бали.

Висновки

Таким чином, після обов'язкових трьох місяців лікування АКТ можна безпечно відмінити лише у хворих, в яких ТЕЛА була спровокована дією великого (сильного) тимчасового або оборотного фактора ризику. В інших пацієнтів слід проводити «безстрокову» АКТ. При цьому «безстрокова» терапія не є синонімом «пожиттєвої». Мається на увазі, що тривалість лікування неможливо встановити одразу чи навіть впродовж обов'язкового тримісячного періоду терапії. У таких хворих потрібно періодично оцінювати необхідність припинення АКТ з огляду на співвідношення ризиків виникнення рецидивів ВТЕ та кровотеч, що й визначає успіх пролонгованої АКТ. Пожиттєва терапія рекомендована більшості пацієнтів із повторними ВТЕ або за наявності вроджених порушень системи гемостазу – тромбофілій.

Препаратом вибору для пролонгованої терапії є ПОАК, як альтернатива – АВК. При лікуванні осіб із ВТЕ та онкологічними захворюваннями використовують тривалу терапію НМГ, окрім пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ШКТ, коли можливе також застосування ПОАК апіксабану, едоксабану або ривароксабану. НМГ рекомендовані для вторинної профілактики ВТЕ у вагітних. У пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом для проведення пероральної АКТ перевагу слід віддавати АВК.

Згідно з рекомендаціями ESC/ERS (2019) у межах пролонгованого лікування після ТЕЛА в неонкологічних пацієнтів, за умови непереносимості антикоагулянтів першої лінії, доцільно призначати аспірин чи сулодексид для профілактики ВТЕ (IIb, B). На додаток, у хворих із дуже високим геморагічним ризиком для запобігання розвитку повторних ВТЕ після скасування стандартної АКТ можна застосовувати сулодексид.

Список літератури знаходиться в редакції



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

Великі можливості Великого Сартану!



Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг

Вальсакор® НД
валсартан 160 мг, 320 мг/гідрохлортиазид 25 мг

**Перемога в нашому
серці**

Валодіп
амлодіпін 5 мг/ валсартан 80 мг
амлодіпін 5 мг/ валсартан 160 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг

Ко-Валодіп **НОВЕ!**
амлодіпін 5 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 25 мг

**Вирішальний удар
у боротьбі з АГ****

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Вальсакор

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09D A03 Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаза; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну < 30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астения, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортиазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Відпускається за рецептом лікаря.** Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату. **Виробник:** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, а/с 42. Тел.: (044)3542668. Факс: (044) 3542667. www.krka.ua.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Валодіп

Склад: діюча речовина: 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 160 мг валсартану; або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 160 мг валсартану. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцевих каналів. Код АТС C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпінном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу.(максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпін, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпін або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпін: часто – бльовання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперлікемія, імпланція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невралгія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану - зниження рівня гемоглобіну, зниження

рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба. **Виробник:** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenija. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Старонаводницька, 13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ко-Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, валсартан, гідрохлортиазид, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду, або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодіпін і гідрохлортиазид. Код АТС C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодіпін, валсартану і гідрохлортиазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²), анурія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Побічні реакції представлені стосовно препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортиазид, і зустрічаються часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$). З боку метаболізму і живлення – гіпокаліємія, з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакіурія, загальні порушення – слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Перед терапією препаратом Ко-Валодіп стан пацієнта повинен бути контрольованим незначними дозами монотерапевтичних препаратів, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіп повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортиазид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник:** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenija. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Старонаводницька, 13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

* у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

**АГ – артеріальна гіпертензія.

Посилання: 1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 August 25]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26 (38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



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

Аспекти антигіпертензивної терапії в умовах сьогодення

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) лишаються основною причиною захворюваності та смертності у країнах Європи. За останні три десятиліття більш як половина зменшення летальних випадків через ССЗ була насамперед пов'язана зі зниженням рівня артеріального тиску (АТ), холестерину та відмовою від куріння. При цьому артеріальна гіпертензія (АГ) досі найчастіше призводить до серцево-судинної захворюваності та смертності у світі, оскільки є одним із ключових факторів ризику розвитку ССЗ й атеросклерозу. Незважаючи на безліч рекомендацій щодо скринінгу та лікування АГ, досягнення цільового рівня АТ все ще є проблемою у клінічній практиці.

Антигіпертензивні препарати в міжнародних рекомендаціях

Основною метою лікування пацієнтів з АГ залишається максимальне зниження ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, цереброваскулярних ускладнень і хронічних захворювань нирок. Вочевидь, для досягнення зазначеної мети необхідно знизити АТ до цільових рівнів, що передбачає як зміну способу життя, так і призначення ефективних антигіпертензивних препаратів.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з гіпертензії (ESH) щодо лікування АГ, антигіпертензивну терапію доцільно розпочинати з комбінації двох препаратів (Williams et al., 2018). До переліку рекомендованих ліків першого ряду входять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА, наприклад, валсартан) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) чи діуретиком, переважно у вигляді фіксованої комбінації в одній таблетці.

Поєднана терапія зумовлює одночасний вплив на різні фізіологічні системи, що беруть участь у контролі АТ (Weber et al., 2004). Крім того, фіксована комбінація двох або більше препаратів може сприяти кращій прихильності за рахунок спрощення схеми лікування. Це приводить до адекватнішого контролю АТ, поліпшення переносимості терапії, а також зумовлює додаткові синергічні вазопротективні або плейотропні ефекти (MacDonald et al., 2017). Зазначені переваги передбачають можливість досягнення цільового рівня АТ у більшості пацієнтів.

Цікаво, що в останніх рекомендаціях Міжнародного товариства з гіпертензії (ISH) стосовно лікування АГ запропоновано використовувати фіксовані комбінації інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із дигідропіридиноними БКК замість фіксованого поєднання РААС із діуретиками як ініціації терапії (Unger et al., 2020). При цьому передбачається, що концепція стартового лікування сумісного використання двох препаратів для більшості пацієнтів з АГ, ймовірно, матиме значний вплив на клінічну практику, а також швидкість і якість контролю АТ. Для хворих, в яких не досягнуто цільових рівнів АТ на комбінації із двох препаратів, доцільним є призначення трикомпонентної терапії: інгібітором РААС, БКК та діуретиком (Unger et al., 2020).

Комбінована терапія у пацієнтів з АГ 2-го і 3-го ступеня

У багатоцентровому відкритому проспективному клінічному дослідженні VICTORY II вивчали особливості застосування комбінацій амлодипіну/валсартану (Валодіп) та амлодипіну/валсартану/гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) (Ко-Валодіп) в одній таблетці у дорослих пацієнтів з АГ 2-го або 3-го ступеня (Primožic et al., 2020). Основна мета випробування полягала в оцінці ефективності та безпеки зазначених фіксованих комбінацій щодо досягнення цільових рівнів АТ, зокрема офісного, домашнього та 24-годинного моніторингу АТ.

У дослідження увійшли 100 пацієнтів віком від 18 років з АГ 2-го (n=60) або 3-го ступеня (n=40), які раніше не отримували жодної антигіпертензивної терапії: офісний систолічний АТ (САТ) становив ≥ 160 мм рт. ст. та/або офісний діастолічний АТ (ДАТ) ≥ 100 мм рт. ст. Також було залучено хворих із неконтрольованим офісним АТ за результатами попереднього лікування.

Ожиріння спостерігалось у 32% пацієнтів; 13% учасників були курцями. Атеросклероз мав місце у 3% хворих у периферичних артеріях та в 11% — в аорті

або брахіоцефальних артеріях; 11% пацієнтів страждали на хронічну серцеву недостатність, 7% — на стенокардію. Також у 41% випадків було виявлено дисліпідемію, у 7 та 3% — гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози відповідно. Цукровий діабет 2-го типу спостерігався в 11% хворих.

На момент включення у дослідження 83% пацієнтів раніше отримували антигіпертензивні препарати, причому БРА та іАПФ — найчастіше як монотерапію (16,8 і 8,4% відповідно). Загалом 58 учасників (70%) застосовували подвійне антигіпертензивне лікування, серед яких лише 25,8% — фіксовану комбінацію. Тривалість спостереження становила 16 тижнів, протягом яких кожен пацієнт здійснив п'ять візитів до лікаря. Для 24-годинного моніторингу АТ при першому відвідуванні усім хворим було видано автоматичні монітори АТ та щоденники для його самоконтролю, які вони мали заповнювати самостійно відповідно до рекомендацій.

Пацієнти з АГ 2-го ступеня почали лікування фіксованою подвійною комбінацією 5 мг амлодипіну / 80 мг валсартану, яку можна було титрувати до фіксованої потрійної — 10 мг амлодипіну / 160 мг валсартану / 12,5 мг ГХТЗ — для досягнення цільового показника офісного АТ. Своєю чергою хворі на АГ 3-го ступеня отримували стартову терапію фіксованою подвійною комбінацією 5 мг амлодипіну / 160 мг валсартану, яку також можна було титрувати до потрійної — 10 мг амлодипіну / 160 мг валсартану / 25 мг ГХТЗ — із метою досягнення цільового офісного АТ. Рішення щодо корекції гіпотензивної терапії приймав лікар під час контрольних візитів на підставі аналізу результатів офісного вимірювання, даних щоденника АТ, фізикального огляду, загального стану та скарг пацієнта.

Загальну клінічну ефективність досліджуваних препаратів оцінювали після закінчення терміну спостереження відповідно до критеріїв, основаних на рівні офісного АТ, а також наявності та ступеня тяжкості небажаних явищ. Було встановлено, що загальну клінічну ефективність (градації: надзвичайно висока, дуже висока, висока, задовільна) було досягнуто у 98,8% пацієнтів.

Відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2013) щодо лікування АГ, цільового офісного АТ (САТ < 140 мм рт. ст., ДАТ < 90 мм рт. ст., за винятком пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу — менш ніж 85 мм рт. ст.) було досягнуто у 90% хворих після 16 тижнів терапії. У всіх пацієнтів середня зміна АТ становила $-32,2$ мм рт. ст., в осіб з АГ 2-го ступеня САТ знизився на 30,7 мм рт. ст., ДАТ — на 15,5 мм рт. ст.; цільового рівня офісного АТ було досягнуто у 93,8% випадків. У пацієнтів з АГ 3-го ступеня цільовий показник офісного АТ мав місце у 84,4%, тоді як середнє зниження САТ становило 34,6 мм рт. ст., ДАТ — 16,7 мм рт. ст. Досягнуті цільові рівні офісного АТ були схожими у хворих на АГ 2-го і 3-го ступеня (124,9/78,8 та 126,3/78,2 мм рт. ст. відповідно).

Отже, початок лікування або перехід на фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану сприяв досягненню цільового офісного АТ у 90% пацієнтів після 16 тижнів лікування. Час, необхідний для досягнення цільового рівня АТ, є важливим фактором, що визначає клінічні наслідки: менший час для контролю пов'язаний із нижчим ризиком ССЗ.

Стосовно профілю безпеки, отримані результати показали хорошу переносимість лікування на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану та амлодипіну/валсартану/ГХТЗ, що узгоджується зі встановленим профілем безпеки зазначених препаратів.

Таким чином, дані клінічного дослідження VICTORY II продемонстрували, що фіксовані комбінації амлодипіну/валсартану та амлодипіну/валсартану/ГХТЗ ефективно

знижують АТ до цільових рівнів у пацієнтів із вперше діагностованою АГ 2-го або 3-го ступеня та хворих на неконтрольовану АГ, які вже отримували антигіпертензивну терапію та мають сприятливий профіль переносимості.

Використання іАПФ та БРА у пацієнтів із COVID-19

Особи з коронавірусною хворобою (COVID-19) та коморбідною патологією, зокрема, із ССЗ мають гірший прогноз, ніж пацієнти без основних медичних проблем (Lippi et al., 2020; Ruan et al., 2020). Відомо, що вірус SARS-CoV-2 проникає у клітину, зв'язуючись з АПФ 2-го типу. Використання іАПФ або БРА може збільшити кількість АПФ2, а отже, сприйнятливості клітин до проникнення вірусу. Теоретично цей ефект впливає на ризик ускладнень або тяжкості перебігу COVID-19.

З іншого боку, підвищення експресії ангіотензину II призводить до ушкодження легенів за рахунок активації рецептора ангіотензину I типу (AT1R), викликаючи запалення і фіброз. Зниження продукції ангіотензину II за допомогою іАПФ або блокування його активності шляхом використання БРА збільшує вироблення ангіотензину з ангіотензину II та активує рецептор Mas. Він своєю чергою послаблює запалення й фіброз, що зумовлює зменшення пошкодження легень (Patel, Verma, 2020; Sanchis-Gomar et al., 2020).

Міжнародні фахівці стикнулися з суперечливими даними спостережень щодо клінічного впливу іАПФ і БРА на пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2. Зокрема, було зроблене припущення, що інгібітори РААС можуть мати користь для пацієнтів із COVID-19, оскільки потенційно здатні зменшувати гостре пошкодження легень, одночасно запобігаючи запаленню, опосередкованому ангіотензином II. Отже, початкова гіпотеза вчених полягала у тому, що продовження приймання іАПФ/БРА пацієнтами із ССЗ матиме переваги для загального перебігу COVID-19 порівняно зі скасуванням цих препаратів. Оскільки рекомендація не припиняти застосування іАПФ або БРА у хворих на тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений вірусом SARS-CoV-2, до недавнього часу ґрунтувалася лише на спостереженнях, її потрібно було підтвердити у клінічних випробуваннях.

Першим дослідженням, яке підтвердило цю теорію, стало BRACE CORONA, в якому вивчали використання іАПФ та БРА при COVID-19. Загалом 659 пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до 34 медичних установ Бразилії, було рандомізовано на дві групи (Lopes et al., 2020):

- підтримання інгібування РААС: хворі продовжували приймати іАПФ або БРА протягом 30 днів;
- припинення інгібування РААС: пацієнти тимчасово припинили приймати іАПФ чи БРА на 30 днів.

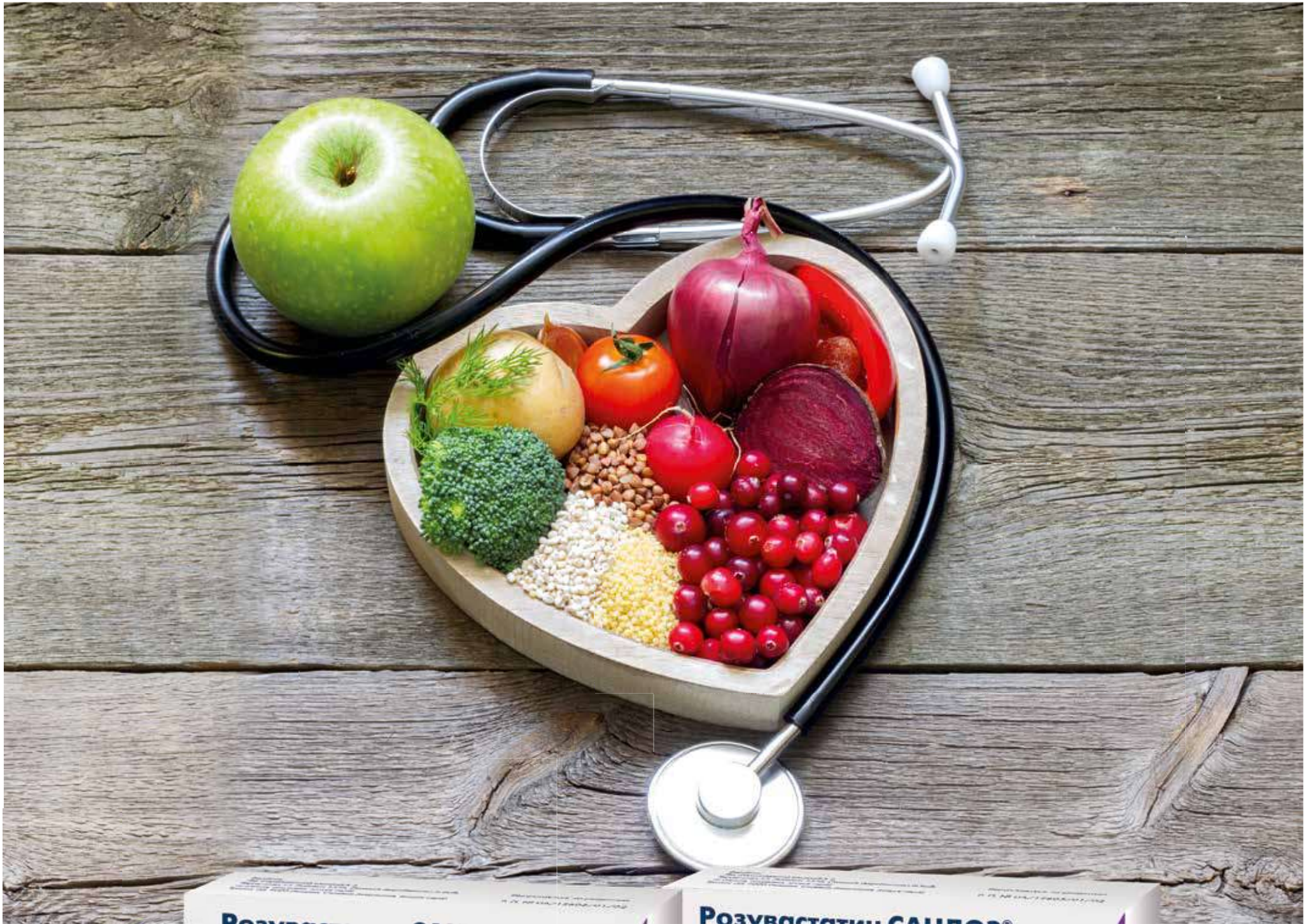
Щодо основних результатів дослідження, різниці у первинній кінцевій точці виявлено не було. Вона передбачала кількість днів у лікарні (виживаність) та поза нею серед хворих, чиє лікування іАПФ або БРА було припинене на 30 днів, і тих, хто надалі використовував зазначені препарати. Частка пацієнтів, що залишилися в живих та були виписані з лікарні до кінця 30 днів у групі скасування іАПФ або БРА, становила 91,8% порівняно із 95% тих, хто продовжував терапію іАПФ/БРА. Середня частка днів, протягом яких хворі були живими та перебували поза лікарнею, становила 25 днів в обох групах.

Також не було виявлено достовірної різниці між двома групами щодо інших вторинних кінцевих точок дослідження, таких як прогресування захворювання COVID-19 (необхідність в інтубації, вентиляції легень, вазоактивних препаратах, результати візуалізації) та серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт, тромбоемболічні ускладнення, загострення серцевої недостатності, міокардиту, гіпертонічного кризу тощо).

Таким чином, дані дослідження BRACE CORONA переконливо свідчать про недоцільність припинення лікування іАПФ або БРА у пацієнтів із COVID-19.

Підготувала **Олександра Демецька**

Досконале лікування з РОЗУВАСТАТИНОМ САНДОЗ®^{1*}



РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ® генерик коду А, який може бути автоматичною заміною оригінального розувастатину^{2**}

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа), (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІb) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне. **Профілактика серцево-судинних порушень** Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03. **Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.** Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

*Мається на увазі застосування молекули розувастатину для первинної та вторинної профілактики розвитку серцево-судинних подій

**Мається на увазі, що розувастатин кальцію виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входять до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному ЛЗ (код АВ).

1. Brixius K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8

2. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

SANDOZ A Novartis
Division

1-02-PO3-PEЦ-0420

Мультидисциплінарний підхід до запобігання серцево-судинним ускладненням: місце статинотерапії

За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України (22-25 вересня 2020 року)

За звітом BOO3, Україна є одним зі світових лідерів за показниками смертності населення.

Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України, летальні випадки через серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять 67%. Як відомо, зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) попереджає розвиток ССЗ. Окрім того, контроль рівня артеріального тиску (АТ) та адекватна статинотерапія можуть суттєво поліпшити показники виживаності. Тож що саме заважає досягти кращих результатів у запобіганні ССЗ, та якою має бути тактика лікарів?

Застосування статинів у пацієнтів із ССЗ та неврологічною патологією



Як зауважила лікарка-неврологиня, к. мед. н. Іванна Леонідівна Ревенко, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), більш ніж 50% пацієнтів, яким показано статинотерапію, не застосовують її, при цьому зазначають, що лікар ніколи не пропонував їм дані препарати. Провідною причиною відмови від статинів або припинення їхнього приймання зазвичай є побоювання побічних ефектів (Bradley et al., 2019).

Відомо, що низький рівень ХС ЛПНЩ є одним із предикторів геморагічної трансформації інфаркту мозку. Отже, коли у гострому періоді інсульту найближчим часом хворому призначають пероральні антикоагулянти та додають статинотерапію, страхи із приводу геморагічних ускладнень є достатньо зрозумілими. Цілком імовірно, що їхнім підґрунтям стали результати дослідження SPARCL (n=4731), в якому для профілактики інсульту застосовували агресивне зниження рівня ХС.

За отриманими даними, щоденне використання аторвастатину (80 мг) у пацієнтів із недавно перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою знижувало частоту повторних фатальних та нефатальних ішемічних інсультів, при цьому підвищувався ризик внутрішньомозкових крововиливів (Amarengo et al., 2010). Проте слід звернути увагу на те, що при застосуванні аторвастатину геморагічний інсульт стався у семи пацієнтів, а в групі плацебо — у двох. Отже, якщо розглядати в абсолютних цифрах, ризик внутрішньомозкового крововиливу є мінімальним порівняно зі зниженням ризику фатального/нефатального, ішемічного інсультів та коронарних подій у хворих, що приймали статин.

В іншому дослідженні (n=8500) шукали зв'язок між попереднім застосуванням статинів і симптоматичними мозковими крововиливами, а також ініціацією статинотерапії у гострому періоді інсульту та внутрішньою геморагічною трансформацією. Було продемонстровано, що попередня статинотерапія (до розвитку інсульту) не впливала на імовірність геморагічної трансформації навіть при проведенні тромболізу, а рання ініціація лікування не викликала підвищення ризику внутрішньомозкових гематом і геморагічної трансформації, при цьому смертність протягом 90 днів серед таких пацієнтів знижувалася (Scheitz et al., 2006).

Своєю чергою за результатами Датського національного реєстру, в межах ретроспективного дослідження у період 2002-2016 рр. (2728 і 52 964 пацієнти з геморагічним та ішемічним інсультом відповідно) було підтверджено, що статини не збільшували ймовірності внутрішньомозкового крововиливу. Зокрема, серед хворих після геморагічного інсульту ризик не підвищився, а після ішемічного — знизився на 47% (Ribe et al., 2019).

Слід зазначити, що схильність до геморагічної трансформації, можливо, пов'язана із плейотропними властивостями статинів (як-то зменшення агрегації тромбоцитів, фібринолітична активність тощо). Але варто зазначити також про поліпшення ендотеліальної функції, вплив на атеросклеротичну бляшку, зменшення запальної активації, особливо з огляду на той факт, що в реальній клінічній практиці лікарі мають справу з коморбідними пацієнтами, в яких можуть спостерігатися фібриляція передсердь (ФП), артеріальна гіпертензія (АГ) чи атеросклеротичне ураження судин. Так, атеросклероз сонних артерій є однією із провідних причин розвитку інсульту: до 43% церебральної емболії зумовлено наявністю бляшок у сонних артеріях, при цьому смертність хворих може сягати 35% упродовж перших днів після ішемічного інсульту.

Саме тому в разі призначення статинів потрібно прагнути досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. За результатами дослідження, проведеного у Франції та Південній Кореї тривалістю 3,5 роки (2860 осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою), ризик серцево-судинних (СС) ускладнень у пацієнтів після ішемічного інсульту при досягненні ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л був нижчим на 22%, ніж у групі хворих із ХС ЛПНЩ 2,3-2,8 ммоль/л (Amarengo et al., 2020).

Таким чином, тактика статинотерапії у пацієнтів після інсульту є такою (AHA/ASA, 2019):

1. У пацієнтів, що приймали статини за розвитку ішемічного інсульту, доцільно продовжити їхнє застосування під час гострого періоду інсульту (Іа, В).
2. Рекомендовано призначити або продовжити високоінтенсивну статинотерапію у хворих віком <75 років групи дуже високого СС-ризик (І, А).
3. У пацієнтів віком >75 років при виборі статинотерапії високої або помірної інтенсивності доцільно оцінити переваги та ймовірні ризики. За переносимості лікування рекомендовано його продовжити (Іа, С).
4. Пацієнтам із гострим ішемічним інсультом доцільно призначити статини у стаціонарі (ІІ, С).

Окрім того, існує міф щодо застосування статинів та асоційованого з ним виникнення когнітивних порушень. Це хибна думка. Так, при ФП ризик когнітивних порушень і деменції підвищується у 3,3 й 2,5 рази відповідно (De Silva et al., 2019). Призначення статинів запобігає розвитку інсульту, який, своєю чергою, є одним з основних предикторів деменції. До того ж останні дослідження свідчать про те, що низький рівень ХС ЛПНЩ не пов'язаний із погіршенням когнітивної функції (Sabatine et al., 2017).

Тактика статинотерапії в межах первинної та вторинної профілактики



Старша наукова співробітниця, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко засвідчила, що при прийнятті рішення стосовно призначення статинів із метою первинної профілактики насамперед слід визначити загальний ризик СС-ускладнень за шкалою SCORE у пацієнтів віком від 40 до 70 років.

Але не слід забувати про доволі значну частку пацієнтів із вже перенесеними ССЗ або документованим атеросклерозом, наявним цукровим діабетом, які також отримують значну користь від застосування статинів з точки зору поліпшення прогнозу та подовження тривалості життя.

Відповідно до європейських рекомендацій з лікування дисліпідемій, цільовим рівнем ХС ЛПНЩ залежно від ризику ССЗ є (І, А) (ESC/EAS, 2019):

- низький ризик <1% — ХС ЛПНЩ 3,0 ммоль/л;
- помірний ризик від ≥1 до <5% — ХС ЛПНЩ 2,6 ммоль/л;
- високий ризик від ≥5 до <10% — ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л.

Отже, тактика ведення пацієнтів включає інтенсивну статинотерапію (20-40 мг розувастатину, 40-80 мг аторвастатину), і тільки якщо у зазначених максимально переносимих дозах не вдається досягти цільового рівня, потрібно застосовувати препарати другої лінії (інгібітори PCSK9 тощо). Для вторинної профілактики у разі дуже високого ризику ССЗ (≥10%) цільовим показником ХС ЛПНЩ є 1,4 ммоль/л (І, А) або зниження на 50% від вихідного (Mach et al., 2019).

За результатами великого обсерваційного ретроспективного мультицентрового дослідження, проведеного в Іспанії (407 пацієнтів із перенесеним ССЗ, сім років спостереження), аторвастатин та розувастатин проявили себе однаково ефективно щодо виживання без СС-подій. Водночас, якщо звернути увагу на дози зазначених препаратів, аторвастатин призначали по 51 мг, а розувастатин — 21 мг (Perez-Calahorra et al., 2019). Із цього приводу слід зазначити, що не лише для більшості пацієнтів, але й для багатьох лікарів доза 20 мг є більш прийнятною. Адже застосування меншої дози дозволяє досягти такого ж ефекту, як і більшої, але з психологічної точки зору менша є значно привабливішою. Зокрема, призначення препарату **Розувастатин Сандоз®** у дозі 20 мг в реальній клінічній практиці дозволило отримати саме той ефект, на який очікувалося. **Розувастатин Сандоз®** — це препарат високої якості, що використовують не тільки у країнах Європи, але й у США.

Сьогодні з появою значної кількості генериків розувастатин стає все більш доступним. Лікар має не тільки призначити препарат, але й переконати пацієнта, що статинотерапія доцільна як для зниження рівня ХС, так і для довготривалого застосування з метою уповільнення прогресування атеросклерозу, а відтак, зменшення ризику розвитку ССЗ.

Фібриляція передсердь та деякі аспекти upstream-терапії статинами



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов зауважив, що факторами ризику розвитку постійної форми ФП є ревматичне ураження серця, застійна серцева недостатність (СН) та ішемічна хвороба серця (ІХС). Із цього приводу вельми показовим є манітобське обсерваційне дослідження ССЗ та старіння із безперервним періодом спостереження 44 роки. До когорт увійшли 3983 пілоти, середній вік яких на початок дослідження становив 31 рік, що не мали клінічних доказів ІХС. Протягом 65 років у ~35% учасників підтвердили ІХС, у 7,5% (n=299 осіб) розвинулася ФП. Було встановлено, що ФП вірогідно підвищувала ризик застійної СН та інсульту (Krahn, 1995).

Також відомо, що ФП має дуже високу коморбідність з іншими захворюваннями: АГ — 72%, хронічною СН — 46%, ІХС — 32%, цукровим діабетом — 21%, хронічною хворобою нирок — 15%, цереброваскулярними захворюваннями — 14% (Uchino et al., 2012).

У нових європейських рекомендаціях із діагностики та лікування ФП запропонований алгоритм «ABC»: А — антикоагуляція, профілактика інсульту, В — кращий контроль симптомів, С — супутні захворювання / управління факторами СС-ризик (ESC/EACT, 2020). Зокрема, етап «А» передбачає визначення пацієнтів із низьким ризиком (показник за CHA₂-DS₂-VAS₀ для чоловіків та 1 для жінок), профілактику інсульту (якщо бал за CHA₂-DS₂-VAS₀ для чоловіків ≥1 та для жінок ≥2), оцінку ймовірності кровотечі та врахування модифікованих факторів ризику її розвитку, вибір оральних антикоагулянтів (ОАК), як-то прямі нові пероральні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К (АВК) із добре контрольованим терапевтичним вікном антикоагуляції. На етапі «В» необхідно проаналізувати симптоми, якість життя та побажання пацієнта, а також розглянути стратегію контролю ритму (кардіоверсія, антиаритміки, катетерну абляцію). Своєю чергою етап «С» передбачає вплив на супутні захворювання, модифікацію способу життя.

Щодо неантиаритмічних препаратів із антиаритмічним ефектом (так звана upstream-терапія), до них відносять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, β-блокатори та статини.

Доцільно зазначити, що загалом статини є оптимальними кандидатами для upstream-терапії, оскільки їхню протизапальну роль при ФП чітко встановлено. Підвищений рівень запального біомаркера високочутливого С-реактивного білка (СРБ) є предиктором СС-подій. Оскільки статини знижують концентрацію СРБ та ХС, було висунуте припущення, що особи з підвищеним рівнем СРБ, але без гіперліпідемії можуть отримати користь від лікування статинами. Цю гіпотезу було перевірено у дослідженні JUPITER, до якого увійшли 17 120 пацієнтів із вмістом ХС ЛПНЩ <130 мг/дл та СРБ ≥2 г/дл.

Протягом періоду спостереження п'ять років було встановлено, що серед хворих без аритмії в анамнезі підвищений рівень СРБ асоціювався зі зростанням імовірності розвитку ФП на 36%. Своєю чергою розувастатин продемонстрував зменшення ризику ФП порівняно із плацебо на 27%, при цьому рівень ХС ЛПНЩ знижувався на 50%, а СРБ — на 37%. Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів без гіперліпідемії, але з підвищеним рівнем високочутливого СРБ розувастатин значно зменшував частоту серйозних СС-подій (Ridker et al., 2008).

На додачу, ретроспективний аналіз дослідження GISSI-HF показав, що призначення розувастатину порівняно із плацебо корелювало зі зниженням ризику розвитку ФП на 12% в осіб із хронічною СН (Penna et al., 2012).

Із метою полегшення призначення оптимального лікування у США щорічно видається «Помаранчева книга» («Orange Book»). У ній генерикам, що затверджені Управлінням із санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикamentів США (FDA) та підтвердили терапевтичну еквівалентність оригінальному лікарському засобу, присвоєно код «А», натомість лікам, які не можна вважати еквівалентними відповідним оригінальним препаратам, — код «В». **Розувастатин Сандоз®** — генерик коду «А» із доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному препарату*.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-14-КРД-РЕЦ-1120

* Мається на увазі, що розувастатин кальцію виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входить до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному препарату (код АВ).



КАРДІО ПРЕПАРАТИ “SANDOZ” В ПРОГРАМІ “ДОСТУПНІ ЛІКИ”¹



“SANDOZ” СВІТОВИЙ ЛІДЕР З ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИКІВ²

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Діюча речовина: спіронолактон. Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калієзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів. Есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії(зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами). Цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом. Первинний гіперальдостеронізм. Набряки, зумовлені нефротичним синдромом. Гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії. **Діти.** Дітям не застосовується. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АМЛОДИПІН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить аmlодипіну 5 мг або 10 мг у формі аmlодипіну бесилату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код TX C08C A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Хронічна стабільна стенокардія. Вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала). **Діти.** Дітям не застосовується. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/11166/01/01, UA/11166/01/02

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ БІСОПРОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: бісопролол 5 мг або 10 мг бісопрололу фуморату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код AT X C07A B07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), хронічна серцева недостатність (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами. **Діти.** Дітям не застосовується. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/4401/01/01, UA/4401/01/02

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ КАРВЕДИЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: карведилол. 1 таблетка містить карведилолу 12,5 мг або 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори альфа- і бета-адренорецепторів. Код АТХ C07A G02. **Показання.** Есенціальна гіпертензія від легкого до помірного ступеня. Профілактика серцевих нападів при хронічній стенокардії. Лікування стабільної серцевої недостатності від легкої до важкої (клас II-IV за класифікацією NYHA) ішемічного чи кардіоміопатичного походження в комплексній терапії зі стандартним лікуванням (діуретики, дигоксин, інгібітори АПФ). Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Перед призначенням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препаратів. **Діти.** Застосування дітям до 18 років не рекомендується. **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/17223/01/01, UA/17223/01/02

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СИМВАСТАТИН САНДОЗ®

Діюча речовина: симвастатин. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 або 40 мг симвастатину. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ: C10A A01. **Показання.** Гіперхолестеринемія. Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії, як доповнення до дієти, коли відповідь на дієту та інші немедикаментозні засоби лікування є недостатньою. Лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та іншого ліпідознижувального або якщо такі методи лікування не є належними. **Серцево-судинна профілактика.** Зниження серцево-судинної смертності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом, з нормальними або підвищеними рівнями холестерину, як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії. Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Перед призначенням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препаратів. **Діти.** Застосування дітям до 10 років не рекомендується. **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/16951/01/01, UA/16951/01/02

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МЕТФОРМІН САНДОЗ®

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг; **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ C10B A02. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; - як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; - як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Діти.** До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу. За результатами однорічних контрольованих клінічних досліджень не виявлено впливу метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при більш тривалому застосуванні метформіну, тому рекомендується уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання. Діти віком від 10 до 12 років. За даними досліджень ефективність і безпека застосування метформіну у даної групи пацієнтів не відрізнялися від такої у дітей старшого віку та підлітків. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років. **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/9477/01/01, UA/9477/01/02

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). **Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.**

SANDOZ A Novartis Division

1. Згідно з наказом МОЗ України від 11.08.2020 № 1851 “Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 7 серпня 2020 року”.
2. Більш детальна інформація на сторінці <https://www.sandoz.ua/about-us/who-we-are/sandoz-brand> 3-33-КРД-РЕЦ-1020

Лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: пошук балансу між українськими реаліями та міжнародними рекомендаціями

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. Згідно з оцінками ВООЗ, щорічно через ССЗ помирає 17,5 млн осіб, причому 82% випадків припадають на країни з низьким і середнім рівнем доходу. За прогнозами, до 2030 р. хвороби серця та інсульт призведуть до 23,6 летальних випадків. Люди, які страждають на ССЗ або перебувають у зоні високого ризику розвитку цієї патології через наявність таких факторів ризику, як підвищений артеріальний тиск (АТ), цукровий діабет (ЦД) чи гіперліпідемія, потребують раннього виявлення й надання медичної допомоги шляхом консультування та, за необхідності, застосування фармакотерапії. Про можливості лікування пацієнтів із ССЗ за програмою «Доступні ліки» розповідає професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету, провідний науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д. мед. н. Анна Сергіївна Шалімова.

Програма «Доступні ліки»

При виборі тактики терапії ССЗ клініцисти насамперед керуються сучасними міжнародними рекомендаціями й національними протоколами, але при цьому вони мають враховувати українські реалії. Безумовно, лікарі прагнуть призначити пацієнтові «ідеальний» препарат, що буде позитивно впливати на прогноз, знижувати серцево-судинні ризики, добре переноситися та забезпечувати найкращий комплаєнс. Проте сам хворий не завжди має можливість придбати цей лікарський засіб та застосовувати протягом тривалого часу, як того потребує терапія ССЗ. Отже, обираючи той чи інший препарат, варто також дбати про те, щоб фінансове навантаження на пацієнта було прийнятним.

Як відомо, у квітні 2017 р. Уряд України розпочав програму «Доступні ліки», відповідно до якої пацієнти із ССЗ, бронхіальною астмою та ЦД 2-го типу можуть отримати певні препарати безоплатно або з незначною доплатою (тобто їхню вартість повністю або частково сплачує держава). У серпні 2019 р. МОЗ України затвердило новий реєстр препаратів, до якого увійшло 254 медикаменти, з яких 78 є безкоштовними.

Якщо поглянути на перелік міжнародних непатентованих назв препаратів, включених до програми, то серед ліків для терапії ССЗ представлені інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики, β-блокатори (ББ), антиаритмічні засоби. Своєю чергою для лікування пацієнтів із ЦД наявні препарати групи бігуанідів та сульфонілсечовини. Проте у програмі «Доступні ліки» беруть участь лише монопрепарати, що певною мірою обмежує терапевтичні можливості, оскільки не завжди корелює з міжнародними рекомендаціями.

Лікування артеріальної гіпертензії відповідно до світових рекомендацій

Підвищений АТ лишається головною причиною смерті у світі, що становить 10,4 млн летальних випадків на рік (Unger et al., 2020). Відповідно до сучасного алгоритму лікування артеріальної гіпертензії (АГ), переважній більшості пацієнтів вже на початку терапії потрібно призначати комбінацію (бажано фіксовану) іАПФ/БРА + БКК/діуретик. У разі неефективності подвійного лікування слід застосовувати потрібну комбінацію: іАПФ/БРА + БКК + діуретик. Пацієнтам із резистентною АГ до потрібної комбінації передбачене додавання спіронолактону в дозі 25–50 мг або іншого препарату, як-от діуретик, α-/β-блокатор. При цьому лише незначній категорії хворих (близько 10%) на вихідному етапі доцільно призначити монотерапію (за низького ризику ССЗ і АГ 1-го ст. або особам віком >80 років та астенічним пацієнтам) (Williams et al., 2018).

Міжнародне товариство з гіпертензії (ISH) у червні 2020 р. оприлюднило рекомендації з ведення пацієнтів від 18 років, що страждають на АГ. Як зазначено у настанові, лікування АГ 1-го ст. (140–159/90–99 мм рт. ст.) потребує корекції способу життя, насамперед припинення куріння, належної фізичної активності, зниження ваги, зменшення споживання солі та алкоголю, здорового харчування. Фармакотерапію рекомендовано хворим зі значною імовірністю розвитку ССЗ, хронічних захворювань нирок, ЦД тощо та постійним високим АТ через 3–6 місяців після періоду модифікації способу життя. Лікування АГ 2-го ст. (АТ ≥160/100 мм рт. ст.), окрім обов'язкової корекції способу життя, передбачає негайну ініціацію медикаментозної терапії.

Перевагу так само слід надавати фіксованим комбінаціям, при цьому акцентується, що спочатку варто призначити подвійну терапію препаратами у низьких дозуваннях (іАПФ/БРА + дигідропіридиновий БКК) із подальшим збільшенням до повних доз. За неефективності подвійних і потрібних

комбінацій необхідно додати спіронолактон як четвертий препарат (Unger et al., 2020).

АТ має бути знижений до цільового рівня <140/90 мм рт. ст. (принаймні на 20/10 мм рт. ст.). В осіб віком <65 років цільовий показник становить 130/80 мм рт. ст., але не нижче ніж 120/70 мм рт. ст., ≥65 років — менш ніж 140/90 мм рт. ст. за хорошої переносимості. Якщо АТ не вдається контролювати після 3–6 місяців зміни способу життя, слід розглянути можливість монотерапії в осіб із низьким ризиком АГ 1-го ст. та літніх (>80 років) або слабких пацієнтів. При цьому найліпшим спрощеним режимом з одноразовим щоденним прийманням препарату є комбінації антигіпертензивних засобів в одній таблетці.

На фармринку України представлені фіксовані комбінації препаратів із доведеною ефективністю (раміприлу з амлодипіном, периндоприлу з амлодипіном, сартанів із БКК та діуретиками тощо). Водночас, навіть якщо пацієнт отримує ефективну фіксовану комбінацію трьох ліків, за наявності в нього резистентної АГ до терапії варто додати спіронолактон. Як конкурентний антагоніст альдостерону він впливає на дистальні каналці нирок, через блокаду альдостерону пригнічує затримання води й іонів натрію та сприяє утриманню іонів калію. Це підвищує екскрецію натрію і хлору, знижує екскрецію іонів калію із сечею та іонів водню, кінцевим результатом чого є сечогінний ефект, який зумовлює гіпотензивну дію.

Отже, постає логічне запитання: як можна знизити фінансове навантаження на пацієнта? Для цього варто скористатися перевагами програми «Доступні ліки», в якій представлений спіронолактон світового лідера у галузі генеричних лікарських засобів — компанії «Сандоз». Залежно від дозування (50 чи 100 мг), пацієнт може отримувати **Спіронолактон Сандоз®** безоплатно (100 мг) або з мінімальною доплатою (50 мг).

АГ та коморбідна патологія

Більш як 50% пацієнтів з АГ мають додаткові фактори серцево-судинного ризику. Найпоширенішими є ЦД (15–20%), підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів (30%), ожиріння / зайва вага (40%), гіперурикемія (25%), метаболічний синдром (40%), а також шкідливі звички (Unger et al., 2020).

Наявність одного або декількох додаткових чинників кардіоваскулярного ризику пропорційно збільшує імовірність розвитку ішемічних, цереброваскулярних та ниркових захворювань в осіб з АГ. Також вагомими додатковими факторами ризику є попередня ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), інсульт, захворювання периферичних судин, фібриляція передсердь (ФП), хронічна хвороба нирок (ХХН) тощо.

Отже, в контексті лікування пацієнтів з АГ значною проблемою сучасної терапевтичної практики є коморбідність. При цьому йдеться про хворих не лише похилого, але й середнього віку, що мають одночасно принаймні дві патології. Зокрема, найчастішими поєднаннями за наявності двох ССЗ у пацієнтів віком ≥65 років є АГ + гіперліпідемія (57,2%), АГ + ІХС (36,8%), АГ + ЦД (32,7%), трьох ССЗ — АГ + ІХС + гіперліпідемія (35,8%), АГ + гіперліпідемія + ЦД (31,7%), АГ + ЦД + ІХС (21,5%) (CMS, 2014).

Таким чином, при виборі антигіпертензивної терапії слід враховувати наявність тієї чи іншої коморбідності в пацієнта.

АГ та ІХС

Існує потужний епідеміологічний зв'язок між ІХС та АГ. Так, в осіб із даною коморбідністю ризик розвитку інфаркту міокарда становить 25–30%. При цьому АТ слід знижувати вже при рівні 140/90 мм рт. ст., цільовим значенням є 130/80 мм рт. ст. (<140/80 мм рт. ст. у літніх хворих). Препаратами першої лінії терапії АГ із супутньою ІХС є БРА, ББ



А.С. Шалімова

та БКК незалежно від показників АТ. Також рекомендоване призначення ацетилсаліцилової кислоти.

Алгоритм ведення пацієнтів з АГ із супутньою ІХС передбачає покрокову терапію, як і при неускладненій АГ. Проте як другий компонент лікування запропоноване використання ББ як еталонного антиішемічного препарату (ESC/ESH, 2018; ISN, 2020).

Зокрема, при ініціації терапії призначають подвійну фіксовану комбінацію іАПФ/БРА + ББ/БКК або БКК + діуретик/ББ, або ББ + діуретик. За неефективності лікування на другому етапі рекомендовано застосовувати потрібну фіксовану комбінацію зазначених препаратів. Врешті-решт, у разі наявності резистентної АГ до потрібної терапії передбачене додавання спіронолактону (25–50 мг) або іншого діуретика, α-/β-блокатора (ESC/ESH, 2018; ISN, 2020).

Натомість, якщо існують певні обмеження щодо призначення фіксованої комбінації ліків, або пацієнт не має можливості протягом тривалого часу отримувати той чи інший препарат, він може скористатися перевагами програми «Доступні ліки». Зокрема, станом на 7 серпня 2020 р., відшкодуванню підлягають європейські ББ **Карведилол Сандоз®** (у дозі 25 мг безоплатно, у дозі 12,5 мг із мінімальною доплатою) та **Біспролол Сандоз®** (у дозі 5 та 10 мг із мінімальною доплатою).

АГ та ЦД

Коморбідність АГ та ЦД 2-го типу дуже поширена. Відповідно до рекомендацій, у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД слід знижувати АТ при рівні ≥140/90 мм рт. ст., цільовим є <130/80 мм рт. ст. (<140/80 мм рт. ст. у літніх хворих) (Unger et al., 2020). При цьому потрібно призначити метаболічно нейтральні препарати, адже для осіб із ЦД вкрай важливо, щоб ліки не впливали на чутливість до інсуліну, вуглеводний та ліпідний обміни.

Отже, оптимальна стратегія лікування має включати БРА, БКК та/чи тіазидоподібний діуретик. При рівні ЛПНЩ >70 мг/дл (1,8 ммоль/л) та наявному ураженні органів-мішеней або ЛПНЩ >100 мг/дл (2,6 ммоль/л) за неускладненого ЦД у межах первинної профілактики рекомендовано статини. Також необхідним є зниження рівнів глюкози та ліпідів крові відповідно до чинних рекомендацій (ISH, 2020).

За неможливості призначити фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів доцільно розглянути окреме приймання БКК (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарда та клітин гладких м'язів, — **Амлодипін Сандоз®** (5 та 10 мг). Пацієнт може отримати його відповідно до програми «Доступні ліки» з мінімальною доплатою.

Слід зазначити, що, на додачу до переваг представників нових класів цукрознижувальних препаратів, метформін (бігуанід з антигіперглікемічним ефектом) має власну нішу в лікуванні пацієнтів із ЦД. Європейський метформін із доведеною клінічною ефективністю **Метформін Сандоз®**, незалежно від дозування (500 або 850 мг), можна також отримати завдяки програмі «Доступні ліки» без доплати.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-13-КРД-РЕЦ-1120



Лікування серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка

Захворюваність на серцеву недостатність (СН) зростає з віком. У міру старіння населення частота розвитку СН із часом також підвищуватиметься, як, зокрема, і смертність через цю патологію. Експертна група з СН на чолі з W.E. Chavey з медичного центру системи охорони здоров'я Мічиганського університету (США) торік розробила рекомендації, в основу яких лягли основні принципи лікування хворих на СН, зокрема із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Документ ґрунтується на даних обсерваційних, рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та експертних судженнях. Представляємо до вашої уваги ключові положення рекомендацій з акцентом на діагностиці та фармакотерапії основними групами препаратів у пацієнтів із СН.

Останнім часом розуміння причин та механізмів розвитку СН кардинально змінилося. Найчастіше поява СН пов'язана з ішемічним ураженням мозку, що ініціює каскад подій, опосередкованих нейрогормональними процесами, які негативно впливають на серце. Системи охорони здоров'я у всьому світі розглядають СН як клінічний стан, що потребує застосування найкращої терапії через його високу поширеність та значні витрати на лікування. На сьогодні наявні різні медикаментозні методи терапії, які у поєднанні з модифікацією способу життя можуть зменшити смертність та поліпшити якість життя хворих на СН. Однак різноманіття доступних стратегій призвело до розбіжностей при прийнятті клініцистами рішень щодо призначення оптимальної терапії СН та недостатнього використання ліків із доведеною ефективністю.

Етіологія та перебіг хвороби

Найпоширенішою причиною розвитку систолічної дисфункції ЛШ є ішемічна хвороба серця (ІХС), що викликає ішемічну кардіоміопатію. Неішемічна кардіоміопатія минає протягом 12 місяців від появи симптомів приблизно у 30% випадків. Для пацієнтів з/без ІХС характерні часті госпіталізації та підвищений ризик передчасної смерті. Типовими причинами декомпенсації СН є надмірне споживання солі та недотримання режиму терапії. Прогресувальне порушення насосної функції серця та небезпечні для життя аритмії (злоякісні) — найчастіші причини летальних наслідків серед пацієнтів із СН.

Діагностика та спостереження за пацієнтами

СН зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) є поширеним клінічним станом у кардіології. За допомогою широко доступних методів можна виміряти ФВ ЛШ та оцінити ступінь систолічної дисфункції. Більш ніж 50% пацієнтів із СН мають збережену ФВ (СНзбФВ), або діастолічну дисфункцію. Її можна визначити на основі ехокардіографічних (ЕхоКГ) критеріїв, як-от співвідношення швидкості раннього та пізнього діастолічного наповнення, короткий час уповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізоволемічної релаксації. Однак у багатьох осіб із СНзбФВ відсутні ЕхоКГ-ознаки діастолічної дисфункції. У деяких хворих може спостерігатися як систолічна, так і діастолічна СН. Інші причини СН зустрічаються рідше. Тому в багатьох клінічних випробуваннях були залучені лише пацієнти, в яких СН могла бути підтверджена задокументованою систолічною дисфункцією ЛШ.

Ознаки та симптоми СН

СН часто проявляється як задишка під час фізичного навантаження або у положенні лежачи. Також у пацієнтів нерідко спостерігаються застійний набряк,

надмірна стомлюваність, кашель та відчуття швидкого насичення. Ці симптоми іноді помилково приписують іншим патологіям, зокрема пневмонії, астмі та виразковій хворобі. Аритмії, що спричиняють серцебиття, запаморочення або раптову смерть, можуть бути початковими проявами СН.

Класифікація СН

Загалом СН обмежує фізичну активність, а пацієнти з більш серйозними функціональними обмеженнями мають нижчу виживаність. Клініцисти Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) використовують чотирирівневу класифікацію функціональних класів (ФК) для оцінки прогнозу в осіб із СН та визначення популяцій хворих у клінічних дослідженнях, а саме:

- I — безсимптомна;
- II — слабо виражені симптоми;
- III — помірно виражені симптоми;
- IV — симптоми у стані спокою.

У 2001 р. Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська асоціація

серця (AHA) запропонували свою схему стратифікації, яка схожа, але не повторює запропоновану NYHA:

- A — у групі ризику;
- B — безсимптомна;
- C — симптоматична;
- D — рефрактерна.

Взаємозв'язок класифікацій NYHA та ACC/AHA показаний у таблиці.

Діагностичне обстеження та оцінка

Оцінка систолічної функції

У пацієнтів з імовірним діагнозом СН потрібно виконати оцінку систолічної функції за показником ФВ. Слід повторити процедуру, якщо клінічна ситуація змінилася, та її легко пояснити за допомогою анамнезу або фізикального обстеження. ФВ необхідно вимірювати через шість місяців після хірургічної або черешкірної реваскуляризації та далі проводити лікування на основі ФВ.

Терапія СН базується на клінічних проявах, фізикальному обстеженні та визначенні ФВ. Найчастіше використовують ЕхоКГ, дещо рідше — інші методи

візуалізації, як-то радіонуклідна й контрастна вентрикулографія, комп'ютерна томографія (КТ) серця, однофотонно-емісійна томографія (ОФЕКТ) з електрокардіографічною (ЕКГ) синхронізацією та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Трансторакальна ЕхоКГ є широко доступною, легкою у виконанні й безпечною. Вона надає неінвазивні діагностичні дані про форму й функціонування шлуночків, товщину стінок та функції клапанів.

Функціональне тестування

Проби з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія) можуть бути корисними для оцінки деяких пацієнтів із СН, зокрема за супутньої ІХС, та їхніх функціональних можливостей. Кардіопульмональні навантажувальні тести (ергоспірометрія) здатні визначити функціональну спроможність хворого. Особи з низьким дихальним об'ємом або дуже низькими показниками пікового споживання кисню можуть бути кандидатами на встановлення пристроїв для підтримання шлуночків та трансплантацію серця.

Катетеризація серця

Коронарна ангіографія та катетеризація лівих відділів серця ефективні при лікуванні СН, коли виявлення виразної ІХС або вад серця може вплинути на фармакотерапію або надасть необхідну інформацію для прийняття рішення щодо виконання операції.

Табл. 1. Лікування хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ				
Класифікація ACC/АНА	В	С		Д
Класифікація NYHA	I	II, III		IV
симптоми наявні	симптоми відсутні	симптоми наявні чи в анамнезі		повторювана або стійка задишка
		відсутність госпіталізацій	попередні госпіталізації	
Медикаментозна терапія				
ARNI або іАПФ або БРА	іАПФ	ARNI ¹ або іАПФ або БРА	ARNI ¹ або іАПФ або БРА	ARNI ¹ або іАПФ або БРА
ББ	Так ²	Так	Так	Так ³
Антагоністи альдостерону		Так	Так	Так
Ізосорбиду динітрат / гідралазин		Окрема група пацієнтів ⁴	Окрема група пацієнтів ⁴	Окрема група пацієнтів ⁴
Діуретики		Застій PRN	Застій PRN	Так
Дигоксин		PRN ⁵	PRN ⁵	PRN ⁵
Івабрадин			Окрема група пацієнтів ⁶	Окрема група пацієнтів ⁶
Немедикаментозна терапія				
Розглянути доцільність встановлення кардіостимулятора AICD/Bi-V	Окрема група пацієнтів ⁷	Так	Так	Так
Лікування СН			Так	Так
Направлення на реалізацію багатoproфільної програми з лікування СН			Так	Так ⁸
Примітки: оранжевим кольором позначено «рекомендовано», блідо-оранжевим – «розглянути можливість/доцільність». ARNI – блокатори рецепторів ангіотензину/неприлізину, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину, ББ – β-блокатори, AICD – автоматизований імплантований кардіовертер-дефібрилятор, Bi-V – бівентрикулярний імплантований кардіостимулятор, PRN – pro re nata (за потреби). ¹ У двох випробуваннях було продемонстровано перевагу ARNI над еналаприлом у симптомних пацієнтів. ARNI не слід застосовувати спільно з іАПФ або БРА. В осіб із непереносимістю іАПФ через кашель варто розглянути призначення БРА. У разі непереносимості іАПФ за наявності хронічної хвороби нирок можна замінити його на ізосорбиду динітрат / гідралазин. Якщо є непереносимість іАПФ через ангіоневротичний набряк, доцільно розглянути лікування БРА або комбінацією ізосорбиду динітрату / гідралазину. ² Немає очевидних доказів користі ББ у безсимптомних пацієнтів, хоча багато хворих даної підгрупи мають інші показання для призначення цих препаратів, як-то ІХС. ³ Можна продовжувати застосування ББ в осіб із задишкою у стані спокою, за винятком пацієнтів з ознаками застою в легенях або гемодинамічної нестабільності. ⁴ Комбінація ізосорбиду динітрату / гідралазину виявилася корисною у представників негроїдної раси. Таке поєднання препаратів може бути додане до лікування пацієнтів, які лишаються симптомними незважаючи на терапію іАПФ та ББ, а також якщо воно добре переноситься без зменшення дозування іАПФ або ББ нижче за цільове. ⁵ Дигоксин може асоціюватися із симптоматичною користю. Якщо така відсутня, слід розглянути відміну препарату; однак це може призвести до клінічного погіршення, тому слід пильнувати даний процес. ⁶ Якщо за синусового ритму ЧСС >70 уд./хв при використанні максимально переносимої дози ББ. ⁷ Показання лише для безсимптомних пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією. ⁸ Необхідно прийняти консенсусне клінічне рішення щодо доцільності імплантації шлуночкового допоміжного пристрою, трансплантації чи надання паліативної допомоги.				

Катетеризація правих відділів серця допомагає при проведенні диференційної діагностики та для визначення стратегії лікування у пацієнтів із невстановленим волемічним статусом. Рішення про виконання катетеризації серця слід приймати на основі клінічної картини, особливостей пацієнта, результатів неінвазивного тестування та ретельного зважування ризиків і переваг.

Електрокардіографія

Переважає більшість випадків систолічної дисфункції ЛШ зумовлена розвитком ІХС. Для визначення наявності ІХС проводять стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, щоб розпочати відповідні терапевтичні втручання. Також цей метод здатен виявити деякі аритмії, наприклад тріпотіння чи фібриляцію передсердь (ФП). На додачу, ЕКГ може бути корисною для оцінки дисинхронії між правим та лівим шлуночками.

Методи амбулаторного моніторування

Основною причиною летальних наслідків серед пацієнтів із СН є раптова смерть, імовірно, через аритмії. Протягом останніх кількох років у низці досліджень було виявлене значне зростання показника виживаності серед осіб із симптоматичними або індукованими шлуночковими аритміями та ІХС із/без СН, в яких встановлено імплантовані кардіовертери-дефібрилятори (ІКД). Також отримані результати продемонстрували аналогічну користь ІКД у хворих на СН неішемічної етіології зі шлуночковими аритміями. Амбулаторний моніторинг має бути складовою оцінки будь-якого пацієнта із СН, в якого є підозри на наявність порушень ритму. Якщо у хворого виявлено шлуночкові аритмії, його слід направити для проведення подальших обстежень.

Оцінка BNP

Аналіз рівня мозкового натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та його N-кінцевого фрагмента (NT-proBNP) допомагає у визначенні діагнозу та прогнозу в пацієнтів із СН. Ці білки наявні у кардіоміоцитах і вивільняються у відповідь на зміни, пов'язані з СН, як-то розтягнення міоцитів. BNP може бути корисним для встановлення діагнозу СН в осіб із задишкою. Однак BNP не диференціює причину розвитку СН (наприклад, СНзбФВ, СНзнФВ, вада серця, зокрема вроджена тощо). В умовах невідкладної допомоги значуща концентрація BNP свідчить про високу ймовірність СН, а мала – про низьку. Рівень BNP може бути підвищений за хронічної хвороби нирок (ХХН) і меншою мірою залежати від віку та статі. У пацієнтів з ожирінням BNP може бути низьким або нормальним навіть за умови підвищеного тиску наповнення ЛШ. Постійно підвищений рівень BNP у хворих, які лікуються із приводу СН, свідчить про гірший прогноз (Maisel et al., 2002).

Дослідження вмісту електролітів

Порушення електролітного балансу є поширеним явищем у пацієнтів із СН. Контроль концентрації калію та магнію в сироватці крові є важливим для більшості осіб із СН. Діуретики можуть значно знижувати ці показники. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), антагоністи альдостерону та дієтичні чинники можуть суттєво впливати на підвищення вмісту калію, особливо у пацієнтів із ХХН, зокрема у комбінації. Загалом із клінічної точки зору рівень калію має підтримуватися у діапазоні 4,0-5,0 мг-екв/л,

магнію – 1,5-2,4 мг-екв/л. У пацієнтів із СН може бути низький сироватковий рівень натрію. Часто це є наслідком накопичення надмірної кількості позаклітинної рідини, що призводить до розвитку гіпотонічної гіпонатріємії. Тож контроль рівня натрію у плазмі крові повинен бути включений до моніторингу інших електролітів.

Медикаментозна терапія

У таблицях 1 та 2 наведені основні препарати й відповідні дозування для лікування хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ.

Діуретики

Діуретики застосовують для лікування гострого та хронічного об'ємного перевантаження серця. Петльові діуретики найчастіше призначають завдяки потужному діуретичному ефекту, але вони можуть бути пов'язані з гострою та хронічною компенсаторною гіпертрофією

дистальних каналців, що призводить до зниження виведення сечі. Дозування петльових діуретиків суттєво різняться між пацієнтами, тому їх визначають на основі індивідуальної відповіді на лікування. Оскільки діуретики можуть викликати втрату калію та магнію, необхідний моніторинг цих електролітів.

Вплив діуретиків на смертність невідомий. Хоча немає повідомлень вивчення діуретиків при лікуванні СН у межах великих контрольованих клінічних випробувань, переважна більшість пацієнтів із СН отримували діуретики як базову терапію під час досліджень іАПФ, β-блокаторів (ББ), спіронолактону та дигоксину.

Усі петльові діуретики мають зіставну ефективність при застосуванні у відповідних дозах. Найчастіше призначувані петльовим діуретиком є фуросемід, іншим віддають перевагу залежно від клінічної ситуації. Так, в осіб із декомпенсованою СН торасемід доцільно розглядати

Табл. 2. Дозування основних лікарських засобів, застосовуваних для терапії СН		
Клас препаратів та генерична назва	Стартова доза	Цільова або звичайна доза
Препарати, показані для зниження смертності та/або зменшення симптомів ¹		
іАПФ ¹		
Каптоприл	6,25 мг тричі на день (1/2 табл. ²)	12,5-50 мг тричі на день
Еналаприл	2,5 мг двічі на день	10 мг двічі на день
Фозиноприл	5-10 мг/добу	40 мг/добу
Лізиноприл	5 мг/добу	10-20 мг/добу
Периндоприл	2 мг/добу	8-16 мг/добу
Квінаприл	5 мг двічі на день	10-20 мг двічі на день
Раміприл	1,25 мг двічі на день	5 мг двічі на день
Трандолаприл	1 мг/добу	4 мг/добу
Антагоністи альдостерону ¹		
Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу
Спіронолактон	12,5 мг/добу	25 мг/добу
БРА ¹		
Кандесартан	4 мг/добу	32 мг/добу
Валсартан	40 мг двічі на день	160 мг двічі на день
ББ ¹		
Бісопролол	1,25 мг/добу (1/4 табл. ³)	10 мг/добу
Карведилол	3,125 мг двічі на день	25 мг двічі на день
Метопрололу сукцинат	12,5 мг/добу (1/2 табл.)	200 мг/добу
ARNI		
Сакубітрил/валсартан	49/51 двічі на день	97/103 двічі на день
Інгібітор If-каналів синусового вузла		
Івабрадин	5 двічі на день	7,5 двічі на день
Вазодилатори ¹		
Гідралазин	37,5 мг тричі на день	75 тричі на день
Ізосорбиду динітрат / гідралазин	20/37,5 тричі на день	40/75 тричі на день
Ізосорбиду динітрат	20 мг тричі на день	40 мг тричі на день
Препарати для симптоматичної терапії ¹		
Тіазидні діуретики ⁴		
Гідрохлоротіазид	25 мг/добу	25-100 мг/добу
Метолазон	2,5 мг/добу	2,5-10 мг/добу
Петльові діуретики ⁴		
Буметанід	1 мг/добу	1-10 мг 1-3 рази на добу
Етакринова кислота	25 мг/добу	25-200 мг 1-2 рази на добу
Фуросемід	40 мг/добу	40-400 мг 1-3 рази на добу
Торасемід	20 мг/добу	20-100 мг 1-2 рази на добу
Інотропні засоби ¹		
Дигоксин	0,125 мг/добу	0,125-0,375 мг/добу
Примітки: ¹ Хоча доступні інші препарати цих класів, вони не показали зниження смертності або зменшення симптомів у пацієнтів із СН; ² звичайні дози; ³ таблетка має нарізку для поділу навпіл; ⁴ застосування діуретиків у цільових дозах не вивчали; слід титрувати за потреби для купірування симптомів.		

як альтернативу фуросеміду в пацієнтів, яких часто госпіталізують із приводу накопичення рідини. Етакринова кислота може бути варіантом для хворих із алергією на фуросемід, буметанід та торасемід.

Поєднання петльового діуретика з тіазидним посилює діуретичну дію за рахунок мінімізації компенсаторної гіпертрофії дистальних каналців. Однак підвищення такого ефекту, ймовірно, спричиняє збільшення втрати калію та магнію. Тож може знадобитися додатковий моніторинг сироваткових електролітів. Гідрохлоротіазид та метолазон (звичайний діапазон доз – 25-100 мг один чи два рази на день та 5-10 мг/добу відповідно) є тіазидними діуретиками, що найчастіше застосовують у комбінації з петльовими. Значна тривалість дії метолазону може сприяти його більшій ефективності порівняно з гідрохлоротіазидом у деяких пацієнтів.

В осіб із ХХН інколи доцільно призначати тіазидні діуретики у вищій дозі. Однак це може призвести до розвитку потенційних побічних ефектів комбінованої терапії, пов'язаних із надмірним діурезом, та, як наслідок, до виснаження електролітів, зниження артеріального тиску (АТ) та погіршення функції нирок, що потребуватиме додаткового спостереження за пацієнтом. Отже, комбінацію петльового і тіазидного діуретика використовують здебільшого періодично, протягом короткого періоду часу, за потреби у збільшенні діурезу.

Антагоністи РААС

Усі пацієнти із СНзнФВ потребують інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що можна досягти за допомогою таких груп препаратів, як інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI), іАПФ або БРА. У більшості пацієнтів перевагу слід віддавати ARNI (McMurray et al., 2014; Velazquez et al. 2019).

ARNI

Нейтральна ендопептидаза (неприлізин) – фермент, який широко експресується та має багато функцій, зокрема сприяє деградації низки вазоактивних речовин, активність яких знижує навантаження на серце. У нещодавньому дослідженні PARADIGM HF інгібітор неприлізину (сакубітрил) у поєднанні з БРА (валсартан) порівнювали з еналаприлом по 10 мг двічі на день у 842 пацієнтів із симптоматичною СНзнФВ. Дослідження, заплановане строком на 34 місяці, було припинене на 27-му місяці через переваги ARNI щодо первинної кінцевої точки – загальної смерті від серцево-судинних причин або першої госпіталізації з приводу СН. У РКД PIONEER-HF порівнювали терапію ARNI та еналаприлом при гострій декомпенсованій СН. У 881 хворого, що отримував ARNI, спостерігалось більш значуще зниження рівня NT-proBNP.

ARNI мають ті самі протипоказання, що й іАПФ і БРА, а також їх не слід застосовувати в комбінації з іАПФ. Переваги терапії ARNI над еналаприлом є значущими, проте варто зважати на те, що це новий клас лікарських засобів, який вивчали лише у декількох випробуваннях, а постмаркетингові дані ще не доступні.

Інгібітори АПФ

Ці препарати ефективні у лікуванні осіб із систолічною СН. У низці масштабних РКД було показано їхню користь щодо впливу на захворюваність та смертність як у безсимптомних, так і симптомних пацієнтів. Інгібітори АПФ довгий час вважалися наріжним каменем терапії для всіх хворих за відсутності абсолютних протипоказань.

Початок на стор. 30

Результати випробування PARADIGM HF показали переваги ARNI над еналаприлом; однак пацієнти спершу отримували еналаприл для забезпечення переносимості лікування. Враховуючи відсутність реального клінічного досвіду терапії ARNI, на сьогодні розумним вибором може бути іАПФ або ARNI. Подвійна терапія іАПФ та ARNI проти-показана.

Призначення іАПФ пацієнтам із СН клініцисти часто уникають через імовірний ризик несприятливих подій та протипоказання. Такі фактори, як знижений АТ, підвищений рівень креатиніну сироватки та кашель не повинні вважатися абсолютними протипоказаннями. На початку лікування необхідний ретельний моніторинг, якщо систолічний АТ <100 мм рт. ст. або має місце збільшення вмісту креатиніну. У деяких пацієнтів спостерігається непереносимість іАПФ. За цих умов альтернативою можуть бути ARNI, БРА або ізосорбиду динітрат / гідралазин. Якщо ARNI, іАПФ та БРА протипоказані, перевагу слід віддати ізосорбиду динітрату / гідралазину (The SOLVD Investigators, 1991; Cohn et al., 1991; The CONSENSUS Trial Study Group, 1987).

БРА

Є достатньо даних на підтвердження ефективності використання БРА у пацієнтів із непереносимістю іАПФ. Докази свідчать, що користь БРА еквівалентна такій іАПФ. Однак при веденні більшості хворих лікарі все ще віддають перевагу іАПФ перед БРА з метою інгібування РААС через нижчу вартість та більший клінічний досвід застосування. Дослідження, в яких би порівнювали ізосорбиду динітрат / гідралазин та БРА серед хворих на СН із непереносимістю іАПФ, відсутні.

Додавання БРА до іАПФ не рекомендоване. У клінічних випробуваннях БРА додавали до іАПФ для зменшення стійких симптомів у пацієнтів із СН. Однак побічні явища, що виникають при використанні цієї комбінації серед пацієнтів без СН, викликають сумніви щодо доцільності її призначення. Також варто зауважити, що при лікуванні ARNI, іАПФ, БРА та антагоністами альдостерону може зростати рівень калію. Поєднане застосування даних препаратів асоційоване з ризиком розвитку гіперкаліємії (Pfeffer et al., 2003).

Антагоністи альдостерону

Використання цих лікарських засобів показано у всіх пацієнтів із СНзНФВ та симптоматичною СН, а також в осіб після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда з розвиненою систолічною дисфункцією, очевидними ознаками СН чи супутнім цукровим діабетом. Антагоністи альдостерону значно знижують смертність та госпіталізацію із приводу СН.

Антагоністи альдостерону призначають хворим на симптоматичну СН із рівнем креатиніну в плазмі крові <2,5 мг/дл або розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації >30 мл/хв/1,73 м² без початкової гіперкаліємії (К >5,0 мг-екв/л). Після введення антагоніста альдостерону слід ретельно контролювати сироватковий рівень калію.

Два доступні препарати — еплеренон і спіронолактон у низьких дозах, відрізняються за дієвістю та іншими ефектами, зокрема антиандрогенними властивостями останнього. Спіронолактон удвічі потужніший за еплеренон, але він також спричиняє розвиток гінекомастії

у 7% чоловіків при призначенні дози 25 мг/добу на відміну еплеренону. На додаток, обидва засоби є калійзберігальними діуретиками і можуть викликати гіперкаліємію, особливо при одночасному застосуванні з ARNI, іАПФ або БРА. У клінічному дослідженні впливу антагоніста альдостерону в пацієнтів із тяжкою СН виразна гіперкаліємія була рідкісною (2%). Однак вона частіше мала місце у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (5,5%), та в осіб із менш тяжкою СН (8%) (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, 1999; Pitt et al. 2005; EMPHASIS-HF, 2011).

Бета-блокатори

Дані лікарські засоби показані пацієнтам із СНзНФВ, за винятком тих, хто має задишку у стані спокою з ознаками застою, гемодинамічну нестабільність або непереносимість ББ. У дослідженнях ефективності ББ за участю осіб із симптоматичною СН були виявлені значні переваги препаратів щодо зниження смертності, завдяки чому ББ стали основою лікування СН. Користь ББ у пацієнтів зі встановленою безсимптомною дисфункцією ЛШ після перенесеного інфаркту міокарда є добре підтвердженою. Порівняльні дані щодо впливу ББ у безсимптомних пацієнтів з ідіопатичною СН відсутні.

Проте не можна стверджувати, що ББ мають класовий вплив на СН. У межах РКД було показано ефективність трьох препаратів — карведилолу, метопрололу сукцинату та бісопрололу в цільових дозах 25 мг двічі на день, 200 мг/добу та 10 мг/добу відповідно — щодо досягнення зіставного статистично значущого зниження смертності у пацієнтів із СН. Інші ББ не продемонстрували користі стосовно даного показника у цих РКД. Проте варто зауважити, що доказів на підтвердження переваги одного із трьох зазначених ББ немає.

ББ слід призначати хворим на СН з обережністю, але очевидно, що це мають бути лікарі первинної ланки. Препарати слід додавати, коли пацієнти стабільні, щоб зменшити прогресування захворювання. ББ не варто додавати як рятувальну терапію у пацієнтів із декомпенованою СН. Початкову дозу необхідно подвоювати кожні 2-4 тижні доти, доки хворий не зможе переносити вищі дози, або ж не буде досягнуто цільової. Посилення задишки, погіршення СН чи розвиток гіпотензії мають пришвидшити оцінку стану пацієнта і, можливо, зумовлять збільшення застосування діуретиків чи відміну або зменшення ББ (CIBIS II Investigators and Committees, 1999; Packer et al., 1996; MERIT HF Study Group, 1999; Poole-Wilson et al., 2003).

Вазодилататори прямої дії

Комбінацію ізосорбиду динітрату в дозі 40 мг та гідралазину по 75 мг тричі на день можна застосовувати в афроамериканців із симптоматичною СН у разі нормального сприйняття лікування відповідно до АТ, а також як альтернативу за непереносимості іАПФ та БРА у загальній популяції хворих на СН. Також така комбінація є доцільною в осіб із СН за нормальної реакції АТ на терапію, в яких симптоми лишаються стійкими на тлі використання іАПФ, БРА та/або ББ. Головний біль може виникнути, але частіше вшухає при продовженні лікування.

Вазодилататори прямої дії були одними з перших препаратів, які показали поліпшення виживаності серед осіб із СН. Згодом у межах РКД було продемонстровано більші переваги іАПФ над цими лікарськими засобами, особливо

за СН I та II ФК згідно з NYHA. Під час аналізу результатів цих випробувань комбінація ізосорбиду динітрату та гідралазину показала ефективність в афроамериканській когорті хворих. Окрім того, зменшення смертності у цій популяції пацієнтів із застосуванням ізосорбиду динітрату та гідралазину в фіксованій дозі було виявлене у проспективному дослідженні, в якому їх додавали до базової терапії (Taylor et al., 2004).

Інші препарати

Дигоксин

Доцільно розглянути застосування дигоксину в пацієнтів, які лишаються симптомними незважаючи на терапію діуретиками, іАПФ та ББ, а також в осіб із ФП. Дигоксин можна призначати хворим, які приймають спіронолактон, проте слід враховувати, що останній може підвищувати рівень дигоксину шляхом зниження ниркової екскреції. Щодо еплеренону такі дані відсутні. Також дигоксин може зменшувати симптоми та частоту госпіталізації у пацієнтів із СН, які лишаються симптомними навіть на тлі індивідуальної терапії діуретиками, іАПФ та ББ. Варто зауважити, що оскільки дигоксин не чинить ефекту на загальну смертність, перш ніж призначити цей препарат, рекомендовано застосовувати інші методи лікування, які впливають на цей показник.

Звичайний діапазон доз дигоксину становить 0,125–0,25 мг/добу, які необхідно коригувати залежно від симптомів, інших препаратів або наявності ниркової дисфункції. За даними ретроспективного аналізу єдиного великого дослідження впливу дигоксину в пацієнтів із СН можна припустити, що сироватковий рівень препарату для лікування симптоматичної СН має бути <1 нг/мл при вимірюванні щонайменше через 6-8 год після введення. Дигоксин також використовують для контролю частоти шлуночкових скорочень в осіб із СН та ФП (повинен бути >1 нг/мл) (The Digitalis Investigation Group, 1997).

Івабрадин

Інгібітор If-каналів синусового вузла івабрадин може бути показаний пацієнтам, госпіталізованим протягом останніх 12 місяців із приводу декомпенованої СНзНФВ, що лишилися симптоматичною, із синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень >70 уд./хв, які приймають щонайменше 50% дози ББ від цільової. У дослідженні SHIFT (2010) івабрадин порівнювали із плацебо у 6558 пацієнтів протягом 22,9 місяця. У групі івабрадину частота досягнення первинної кінцевої точки щодо серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу декомпенованої СН знизилася на 18%. Проте слід зазначити, що івабрадин можна застосовувати лише в пацієнтів із синусовим ритмом. Оскільки ефективність використання ББ стосовно смертності чітко доведено, потрібно докласти зусиль для титрування ББ до цільової дози перед початком приймання івабрадину.

БКК

На даний час немає доказів на підтвердження використання БКК при систолічній СН. Однак у разі потреби призначення БКК із приводу артеріальної гіпертензії, препарати другого покоління виявляються безпечними. Було показано, що ліки першого покоління (верапаміл, дилтіазем) асоційовані з несприятливими подіями у пацієнтів після інфаркту міокарда з систолічною дисфункцією. Подальші дослідження інших БКК (наприклад, амлодипіну, фелодипіну) для терапії СН ішемічного та неішемічного генезу III-IV ФК

за NYHA продемонстрували їхню безпеку, але не ефективність. Аналіз РКД із використанням амлодипіну виявив зниження смертності на 46% у пацієнтів із СН неішемічної етіології. Однак наступне випробування не показало користі амлодипіну щодо зменшення летальних випадків при неішемічній кардіоміопатії.

Інотропні препарати

Внутрішньовенну інотропну терапію симпатоміметиками (добутаміном/дофаміном) або інгібіторами фосфодіестерази III типу (мілриноном) можна застосовувати у пацієнтів, госпіталізованих із приводу гострої декомпенованої СН без адекватної чи своєчасної відповіді на лікування діуретиками. Інотропні засоби можуть збільшувати серцевий викид і зменшувати системний та легеневий судинний опір. Хоча ці препарати здатні знижувати симптоми й частоту госпіталізацій, вони пов'язані зі зростанням смертності.

Болюсне введення або безперервна інфузія добутаміну/мілринону в домашніх умовах не рекомендовані для рутинного лікування СН. Інотропні засоби у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії можна застосовувати в межах надання паліативної допомоги в осіб із СН на термінальній стадії або як міст до трансплантації. Домашню терапію слід розглядати лише у пацієнтів із СН на термінальній стадії, враховуючи те, що вона може корелювати зі збільшенням смертності.

Антиаритмічні препарати

Незважаючи на високу поширеність ФП та гемодинамічно нестабільної шлуночкової тахікардії, відсутні дані на підтвердження значної користі конкретних антиаритмічних засобів для запобігання чи лікування аритмій у пацієнтів із СН. Апаратна терапія дещо витіснила використання антиаритмічних препаратів для первинної терапії шлуночкових аритмій. Однак ці стратегії можна застосовувати у поєднанні в окремі групи хворих для пригнічення шлуночкових аритмій та мінімізації спрацювання пристрою. Слід уникати призначення антиаритміків із негативними інотропними ефектами, як-от флекаїнід, в осіб із СН з/без використання апаратної терапії. Лікування антиаритмічними засобами не має прямої кореляції з поліпшенням функціонального стану пацієнта або зменшенням смертності через СН (Van Gelder et al., 2010; AFFIRM, 2002).

Гіполіпідемічні засоби

Найпоширенішою причиною розвитку СН, вторинною щодо систолічної дисфункції, є ішемічне пошкодження. Однак немає широких показань для призначення терапії статинами у всіх пацієнтів із симптоматичною систолічною СН. У двох великих рандомізованих дослідженнях оцінювали ефект розувастатину в пацієнтів із симптоматичною систолічною СН. В одному були задіяні всі хворі на СН, тоді як в іншому — лише із СН ішемічного генезу. В жодному випробуванні не було показано суттєвої користі препарату стосовно поліпшення виживаності чи зменшення серцевих ускладнень, лише в одному — незначне зниження госпіталізацій із приводу кардіальних подій. Однак проблем щодо безпеки статинотерапії у пацієнтів із високим ризиком не виникало. Тож рішення про призначення статинів слід приймати з огляду на індивідуальні характеристики хворого та після спільного обговорення з лікарем (Tavazzi et al., 2008; Kieckshus et al., 2007).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.med.umich.edu



Як діагностувати серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду: алгоритм HFA—PEFF

У загальній популяції осіб віком від 60 років 4,9% мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), що в масштабах Європи становить кілька мільйонів хворих. Поширеність очікувано зростатиме у зв'язку зі збільшенням тривалості життя, пандемією ожиріння та цукрового діабету. СНзбФВ вже сьогодні становить більш ніж половину всіх випадків госпіталізацій внаслідок СН. Асоціація серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила оновлений комплексний діагностичний алгоритм HFA—PEFF для пацієнтів із підозрою на СНзбФВ. Представляємо до вашої уваги ключові положення цього покрокового протоколу.

HFA ESC 2007 р. опублікувала консенсус із діагностики діастолічної СН. З того часу термінологія змінилася спочатку на «СН із нормальною фракцією викиду», а згодом було введено нове поняття «СН зі збереженою фракцією викиду». Для СНзбФВ експертна група запропонувала одну систему бального оцінювання, а також додаткові діагностичні критерії, проте вони відрізнялися за ехокардіографічними (ЕхоКГ) пороговими показниками, визнанням ролі коморбідних станів, біомаркерів, даними інвазивного дослідження гемодинаміки та стресових тестів. Окрім того, останніми роками значно розширилися знання патофізіології СНзбФВ та були запроваджені нові діагностичні методи. Цю інформацію було враховано при розробці нового комплексного діагностичного алгоритму HFA—PEFF для пацієнтів із підозрою на СНзбФВ (рис. 1, 2).

До пацієнтів, які, ймовірно, мають СНзбФВ, слід віднести осіб похилого віку, частіше жінок, із множинними супутніми захворюваннями та станами, зі збереженою ФВ лівого шлуночка (ЛШ) за даними стандартної ЕхоКГ та інших простих методів обстеження, що вказують на наявність СН. Так, про це можуть свідчити підвищений рівень натрійуретичних пептидів (НУП) або розвиток фібриляції передсердь (ФП).

Крок 1 (Р) алгоритму спрямований на виявлення вищезазначених типових ознак СНзбФВ, виключення або підтвердження інших специфічних причин симптомів, що нагадують СН. Альтернативними причинами симптомів можуть бути ішемічна хвороба серця, патологія клапанів, легеневі захворювання, анемія. Якщо результати даного етапу позитивні, слід перейти до наступного — Е, що включає деталізовану ЕхоКГ, визначення рівня НУП (якщо не було виконано на першому кроці), а також підсумкове оцінювання імовірності СНзбФВ у балах.

До кроку 2 (F1) слід перейти, якщо результати попереднього (Е) сумнівні. Залежно від можливостей закладу і стану пацієнта, можуть бути застосовані інвазивні чи неінвазивні стресові тести. Завершальний крок F2 — це спроба визначити етіологію ураження міокарда, якщо клінічний діагноз СНзбФВ вже встановлено на попередніх кроках.

Крок 1: претестове оцінювання

Крок 1 (Р) є обов'язковим для кожного пацієнта з симптомами та/або ознаками, що нагадують СН. Він включає деталізоване збирання анамнезу, виконання електрокардіограми (ЕКГ), аналізів крові, стандартної ЕхоКГ із метою виключення інших причин симптомів, таких як СН зі зниженою ФВ або патології клапанів серця, а також виявлення ішемії міокарда, аритмій, анемії або захворювань легень (рис. 2).

Симптоми та ознаки

Задихка під час навантажень — клас II або III за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) — являє собою високочутливий маркер діагнозу СН, але має помірну специфічність (близько 50%) щодо серцевих причин симптомів. Ортопноє — досить специфічна ознака, хоча має незначну чутливість. Особи із СНзбФВ часто скаржаться на знижені працездатність та виснаженість, які не відповідають серцевим порушенням,

що визначаються у стані спокою. У пацієнтів похилого віку, з надмірною вагою та детренованістю зменшена здатність до навантажень, задихка при напруженні та периферичні набряки також можуть мати несерцеві причини.

Електрокардіографія

Пацієнти можуть мати ЕКГ-ознаки гіпертрофії ЛШ, такі як індекс Соколова — Лайона $\geq 3,5$ мВ; порушення реполяризації та/або збільшення лівого передсердя (ЛП). Проте патогномонічних ознак СНзбФВ не існує, тож ЕКГ має низьку діагностичну цінність щодо цього діагнозу. Важливою знахідкою на ЕКГ може стати ФП, причиною якої часто буває СНзбФВ.

Лабораторні аналізи

Рекомендовано призначати наступні тестування: загальний аналіз крові; рівень натрію, калію, сечовини та креатиніну (з обчисленням швидкості клубочкової фільтрації); печінкові проби, HbA_{1c} (метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу є поширеними коморбідностями); тиреотропний гормон; феритин та насичення трансферину для виключення анемії. Анемія, пов'язана із СНзбФВ, посилює симптоми та знижує толерантність до навантажень.

Натрійуретичні пептиди

У численних дослідженнях в первинній практиці встановлено, що сироваткові рівні мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) < 125 пг/мл (чи нг/л) або пептиду BNP < 35 пг/мл з імовірністю 95–99% виключають наявність СН будь-якого типу. Головним тригером вивільнення НУП є високий кінцево-діастолічний тиск на стінки ЛШ, який обернено пропорційний до товщини стінки. Звідси зрозуміло, що предиктивна цінність НУП справджується здебільшого для СНзбФВ, за якої ЛШ дилатований. Проте низькі рівні НУП не обов'язково виключають наявність СНзбФВ, за якої гіпертрофія ЛШ компенсує стрес стінки.

Встановлено, що до 20% хворих з інвазивно підтвердженою СНзбФВ мають рівні НУП, нижчі за порогові значення. Це становить обмеження для діагностичного застосування НУП. Тому важливо підкреслити, що за новим алгоритмом розрахунку ймовірності СНзбФВ може бути діагностовано навіть у тих випадках, коли рівні НУП нижчі за межові показники.

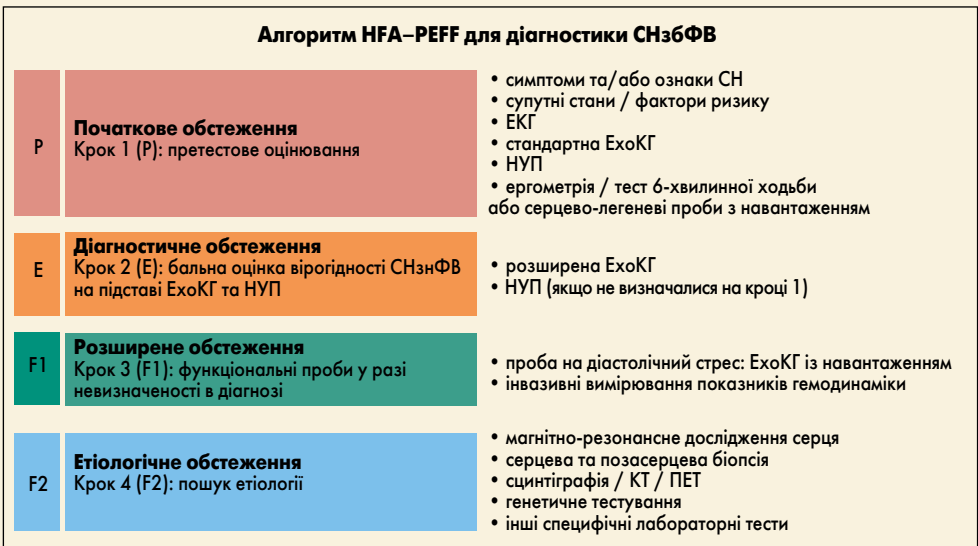


Рис. 1. Загальна концепція алгоритму HFA—PEFF
Примітки: ЕКГ — електрокардіографія, КТ — комп'ютерна томографія, ПЕТ — позитронно-емісійна томографія.

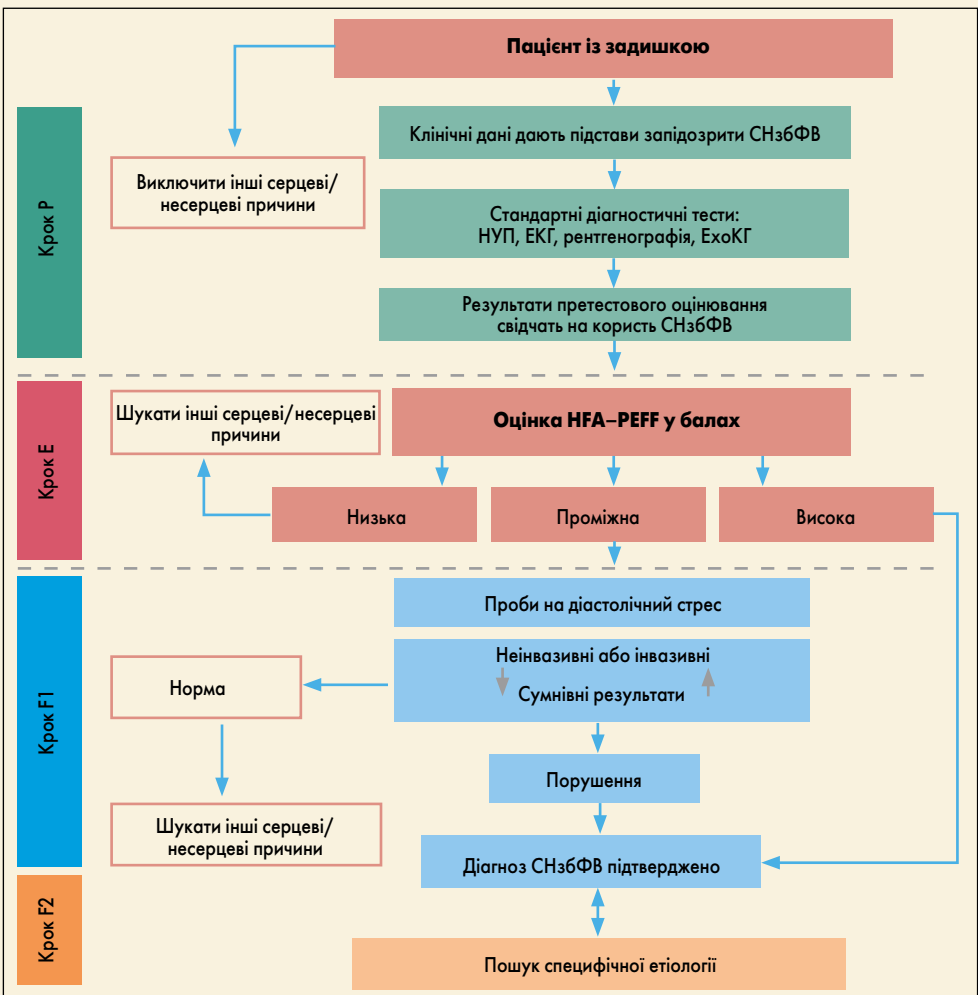


Рис. 2. Алгоритм HFA—PEFF для підтвердження або спростування діагнозу СНзбФВ

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Ехокардіографія

Стандартну ЕхоКГ слід виконувати у кожного пацієнта із задишкою при клінічній підозрі на СН, за виключенням випадків, коли всі ознаки, перераховані далі, відсутні або негативні. ЕхоКГ може виключити альтернативні причини задишки, такі як СНзФВ, патологія клапанів, первинна легенева гіпертензія або перикардіальний випіт.

Фактори ризику та інші клінічні ознаки, які вказують на наявність СНзФВ у симптомних пацієнтів

- Вік ≥ 70 років
- Надмірна вага / ожиріння
- Метаболічний синдром / цукровий діабет
- Фізична детренованість
- Артеріальна гіпертензія
- Патологічні ознаки на ЕКГ (ФП тощо)
- Підвищені рівні НУП: NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, BNP ≥ 35 пг/мл

ФВ ЛШ слід виміряти (а не розрахувати), найкраще на дво-/тривимірних зображеннях. Значення $\geq 50\%$ відповідають збереженій ФВ незалежно від віку, статі та етнічної належності. Також слід визначити діаметри та об'єми ЛШ. Діагноз СНзФВ імовірний, якщо ЛШ не дилатований, ФВ збережена, наявні концентричне ремоделювання або гіпертрофія ЛШ, а також збільшене ЛП. ЕхоКГ-ознаки у стані спокою, типові для фенотипу СНзФВ, часто виявляються у асимптомних пацієнтів, які мають ризик прогресування до клінічно явної СНзФВ. Варто зауважити, що наявність структурних уражень на ЕхоКГ підтримує діагноз СНзФВ, але їхня відсутність не виключає такого діагнозу.

Проби з навантаженням

Співіснуючий стеноз епікардіальних коронарних артерій у пацієнтів із СНзФВ може бути причиною смерті, тому його слід виявляти та лікувати. Коронарна мікроvasкулярна дисфункція є частиною патофізіології СНзФВ, а отже, неінвазивні проби з навантаженням іноді дають хибно-позитивні результати.

Незважаючи на це, при підозрі на ІХС потрібно розглядати можливість застосування велоергометрії / тредміл-тесту, або методів із вищою чутливістю до ішемії, таких як добутова стресова проба з ЕхоКГ, серцевою магнітно-резонансною томографією (МРТ) чи скінтіграфією, або процедур з анатомічним доступом до коронарних артерій — комп'ютерно-томографічної (КТ) чи інвазивної ангіографії.

Проби з навантаженням надають інформацію про здатність до виконання навантажень, відповідь артеріального тиску (що може бути гіпертензивною) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) на навантаження. Хронотропна неспроможність наявна у 33–77% пацієнтів із СНзФВ і визначається як нездатність досягати 70–80% від очікуваної максимальної ЧСС. Знижена здатність відновлювати ЧСС після навантажень має прогностичну цінність. Зменшена здатність до їхнього

виконання — це пікове робоче навантаження $\leq 75\%$ від розрахункового значення для відповідного віку.

У пацієнтів похилого віку з підозрою на СНзФВ відстань 6-хвилинної ходьби ≤ 300 м можна розглядати як недостатню, хоча слід брати до уваги, що на результати цього тесту можуть впливати несерцеві, а також серцево-легеневі стани.

Якщо на першому кроці є підстави підозрювати наявність СНзФВ, підтвердити чи спростувати діагноз допомагають специфічніші обстеження наступного етапу.

Крок 2: бальна оцінка ймовірності СНзФВ на підставі розширеної ЕхоКГ та визначення НУП

Не існує єдиного неінвазивного діагностичного критерію СНзФВ, тому рекомендовано оцінювати ймовірність діагнозу на підставі комбінованих показників ЕхоКГ та НУП. Деякі з них визначають під час попереднього кроку.

ЕхоКГ-показники функції та морфології

На кроці 1 автори документа рекомендують проведення стандартної ЕхоКГ із вимірюванням принаймні ФВ та діаметра ЛШ. На кроці 2 ЕхоКГ має бути більш деталізованою. Проте всі зазначені далі показники можуть бути визначені у межах однієї процедури.

Максимальна швидкість ранньодіастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана в септальній та латеральній частинах (e'):

- великий критерій для осіб < 75 років — септальна e' < 7 см/с або латеральна e' < 10 см/с;
- великий критерій для осіб ≥ 75 років — септальна e' < 5 см/с або латеральна e' < 7 см/с.

Коментар. Показник e' визначається, головним чином, релаксацією ЛШ. Він відображає збільшення поздовжнього розміру ЛШ і залежить від переднавантаження. Швидкість поздовжнього руху e' зменшується з віком; нормативні значення для осіб похилого віку нижчі за ті, які 2007 р. містив консенсус HFA. До розрахунку HFA-PEFF включений критерій e' з огляду на вік. Його слід вимірювати відповідно до рекомендацій Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI), що були опубліковані 2016 р.

Середнє відношення E/e' в септальній та латеральній частинах:

- великий критерій — середнє відношення E/e' ≥ 15 ;
- малий критерій — середнє відношення E/e' 9–14.

Коментар. Відношення максимальної швидкості ранньодіастолічного потоку на мітральному клапані (E), виміряної методом пульсового Доплера між верхівками мітральних стулок, до максимальної швидкості ранньодіастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана в септальній та латеральній частинах (e'), виміряної методом пульсового тканинного Доплера, відображає середнє значення тиску заклинювання у легеневих капілярах — mPCWP. Мітральний індекс E/e' корелює з жорсткістю ЛШ та фіброзом і меншою мірою залежить від віку, ніж e'. Також він має діагностичну цінність під час навантажень. На індекс E/e' меншою мірою впливають зміни об'єму, але він залежить від виразності гіпертрофії ЛШ.

Максимальна швидкість потоку регургітації на тристулковому клапані (TR) або систолічний тиск у легеневій артерії (PASP):

- великий критерій — TR $> 2,8$ м/с;
- великий критерій — PASP > 35 мм рт. ст.

Коментар. PASP обчислюється за модифікованим рівнянням Бернуллі як максимальна швидкість TR, помножена на 4, плюс розрахункове значення тиску в правому передсерді. Підвищений PASP та знижена функція правого шлуночка — важливі предиктори смертності при СНзФВ. Навіть помірне підвищення PASP може призводити до поглиблення дисфункції шлуночків, оскільки зміщення міжшлуночкової перетинки ліворуч перешкоджає наповненню ЛШ. PASP > 35 мм рт. ст. відрізняє хворих на СНзФВ від таких з артеріальною гіпертензією. Максимальна швидкість TR $> 2,8$ м/с свідчить про підвищений PASP і слугує непрямим маркером діастолічної дисфункції ЛШ.

Глобальний поздовжній стрейн (GLS) ЛШ у систолу: малий критерій — GLS $< 16\%$.

Коментар. Міокардіальний стрейн (від англ. strain — напруження, розтягнення, деформація) — це зміни довжини волокон міокарда при переході зі стану релаксації до скорочення, що виражаються у відсотках. Систолічний GLS ЛШ не залежить від кута вимірювання, як при застосуванні методики

тканинної доплерометрії. Глобальний стрейн визначається за допомогою методу спекл-трекінг ЕхоКГ як середнє значення систолічних стрейнів усіх сегментів ЛШ в апікальних чотирьох-/двокамерній та поздовжньо-осьовій позиціях. Знижений поздовжній систолічний та ранньодіастолічний стрейни ЛШ виявляли за наявності СНзФВ. Знижений GLS є предиктором госпіталізацій із приводу СН, серцево-судинної смерті або зупинки серця. Він корелює з інвазивними вимірюваннями жорсткості ЛШ та рівнями НУП.

Індекс об'єму лівого передсердя (LAVI):

- великий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом — LAVI > 34 мл/м²;
- великий критерій для осіб із ФП — LAVI > 40 мл/м²;
- малий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом — LAVI 29–34 мл/м²;
- малий критерій для хворих на ФП — LAVI 34–40 мл/м².

Коментар. Максимальний об'єм ЛП, виміряний у кінці систоли на дво-/тривимірних зображеннях та віднесений до площі поверхні тіла (LAVI), є непрямим показником тиску наповнення ЛШ. Він точніше відображає хронічне ремоделювання ЛП, ніж площа ЛП чи його діаметр та корелює з іншими ЕхоКГ-показниками діастолічної функції ЛШ. Значення LAVI від 29 до 34 мл/м² запропоноване як малий критерій, оскільки це відповідає верхній межі норми для здорових осіб. У пацієнтів без ФП та патології клапанів серця LAVI > 34 мл/м² є незалежним предиктором смерті, розвитку СН, ФП та ішемічного інсульту. У пацієнтів із СНзФВ та постійною формою ФП LAVI на 35% збільшений порівняно з такими із СНзФВ та синусовим ритмом. В осіб із постійною формою ФП може бути наявний високий LAVI, навіть якщо вони не мають діастолічної дисфункції ЛШ. Тому для пацієнтів із синусовим ритмом та ФП рекомендовані окремі порогові значення LAVI.

Індекс маси лівого шлуночка (LVMI) та відносна товщина його стінки (RWT):

- великий критерій: LVMI ≥ 149 г/м² у чоловіків, LVMI ≥ 122 г/м² у жінок, або RWT $> 0,42$;
- малий критерій: LVMI ≥ 115 г/м² у чоловіків, LVMI ≥ 95 г/м² у жінок, або RWT $> 0,42$, або кінцево-діастолічна товщина стінки ЛШ ≥ 12 мм.

Коментар. Потовщення стінки ЛШ у діастолу при недилатованому серці вказує на його гіпертрофію. Спочатку вона розвивається у базальних сегментах міжшлуночкової перетинки, потовщення якої в цьому місці ≥ 12 мм часто зустрічається серед осіб похилого віку. Наявність ізольованої гіпертрофії перетинки недостатня для заключення про глобальне ремоделювання ЛШ або його гіпертрофію. Для оцінки геометрії ЛШ зазвичай використовують показник RWT, що обчислюється як товщина задньої стінки ЛШ, помножена на 2 і поділена на кінцево-діастолічний внутрішній діаметр ЛШ (LVPW 2 / LVIDD). Також застосовують LVMI, нормалізований за площею поверхні тіла або зростом.

	Функціональні	Морфологічні	Біомаркери (синусовий ритм)	Біомаркери (ФП)
Великі	септальна e' < 7 см/с або латеральна e' < 10 см/с або середнє E/e' ≥ 15 або швидкість TR $> 2,8$ м/с (PASP > 35 мм рт. ст.)	LAVI > 34 мл/м ² або LVMI $\geq 149/122$ г/м ² (чол./жін.) та RWT $> 0,42$	NT-proBNP > 220 пг/мл або BNP > 80 пг/мл	NT-proBNP > 660 пг/мл або BNP > 240 пг/мл
Малі	середнє E/e' 9–14 або GLS $< 16\%$	LAVI 29–34 мл/м ² або LVMI $> 115/95$ г/м ² (чол./жін.) або RWT $> 0,42$ або товщина стінки ЛШ ≥ 12 мм	NT-proBNP 125–220 пг/мл або BNP 35–80 пг/мл	NT-proBNP 365–660 пг/мл або BNP 105–240 пг/мл
Великі критерії: 2 бали		≥ 5 балів: діагноз СНзФВ підтверджено		
Малі критерії: 1 бал		2–4 бали: показано проби на діастолічний стрес або інвазивні проби гемодинаміки		

Рис. 3. Крок 2 (Е): оцінка ймовірності діагнозу СНзФВ у балах за результатами розширеної ЕхоКГ та визначення НУП

Описано чотири можливі патерни:
1. Норма (LVMI в межах норми, RWT $\leq 0,42$).

2. Концентричне ремоделювання (LVMI в межах норми, RWT $> 0,42$).

3. Концентрична гіпертрофія (підвищений LVMI, RWT $> 0,42$).

4. Ексцентрична гіпертрофія (підвищений LVMI, RWT $\leq 0,42$).

У пацієнтів із СНзбФВ можна виявити як концентричну гіпертрофію ЛШ, так і концентричне ремоделювання. Відсутність гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ не виключає наявності СНзбФВ.

Нап'їуретичні пептиди:

- великий критерій для пацієнтів із синусовим ритмом — NT-proBNP > 220 пг/мл або BNP > 80 пг/мл;

- великий критерій для хворих на ФП — NT-proBNP > 660 пг/мл або BNP > 240 пг/мл;

- малий критерій для осіб із синусовим ритмом — NT-proBNP 125-220 пг/мл або BNP 35-80 пг/мл;

- малий критерій для пацієнтів із ФП — NT-proBNP 375-660 пг/мл або BNP 105-240 пг/мл.

Коментар. На кроці 1 рекомендований єдиний пороговий критерій НУП для забезпечення максимальної чутливості щодо виявлення серцевої патології. На кроці 2 з метою збільшення специфічності великим критерієм СН слугують вищі граничні значення НУП. Окрім того, межові показники НУП вказано для двох груп — пацієнтів із синусовим ритмом або ФП. Рівні НУП завжди слід оцінювати у клінічному контексті. Точні порогові значення для діагностики СНзбФВ в осіб із синусовим ритмом та ФП не встановлені. Проте відомо, що середні рівні НУП у хворих на ФП втричі вищі, ніж у таких із синусовим ритмом. У симптомних пацієнтів із СНзбФВ та ФП показники НУП ще вищі.

Обчислення та інтерпретація балів HFA-PEFF

Бальна система оцінювання має функціональний, морфологічний та біомаркерний домени. У кожному з доменів великому критерію присвоюється 2 бали, малому — 1 бал (рис. 3). Окремі домени можуть надати максимум 2 бали, якщо кожен із великих критеріїв є позитивним, або 1 бал, якщо негативними є великі, але виконуються всі малі критерії. Якщо в одному домені позитивні кілька великих критеріїв, йому також присвоюється 2 бали. Якщо позитивними є декілька малих критеріїв, домен набирає 1 бал. Великі й малі критерії не додаються в межах одного домену. Бали плюсуються, лише якщо належать до різних доменів. Наприклад, два великі ($E/e' > 15$ та $TR > 2,8$ м/с) та один малий критерій ($GLS < 16$) у функціональному домені дають загальну оцінку домену 2 бали.

Сукупний показник HFA-PEFF становитиме 5 балів, якщо принаймні ще один малий (наприклад, $LAVI < 34$ мл/м²; потовщення стінки ЛШ > 12 мм) та один великий критерій (наприклад, BNP у пацієнта з синусовим

ритмом > 80 пг/мл) будуть наявні в морфологічному та біомаркерному доменах відповідно.

Важливо зазначити, що для діагностики СНзбФВ не обов'язково мати всі параметри з кожного домену (що є типовою ситуацією на практиці). Системі HFA-PEFF можна застосовувати навіть за відсутності результатів деяких досліджень, що збільшує її практичну цінність.

Загальна оцінка ≥ 5 балів свідчить на користь діагнозу СНзбФВ, тоді як показник ≤ 1 означає дуже низьку ймовірність СНзбФВ і вказує на необхідність продовження діагностичного пошуку для встановлення альтернативних причин симптомів. Пацієнти із проміжними оцінками (2-4 бали) потребують поглибленого обстеження (крок 3, рис. 4).

Крок 3: функціональні проби

На кроці 3 (F1) підтвердженням того, що симптоми СН зумовлені патологією серця, можуть бути порушення гемодинаміки, зокрема зменшені ударний об'єм та серцевий викид, підвищений тиск наповнення ЛШ, які виявляються як у стані спокою, так і під час навантаження. У типового пацієнта похилого віку із множинними супутніми станами наявність ізольованих структурних та/або функціональних аномалій серця у спокої не завжди дозволяє підтвердити або виключити діагноз СНзбФВ.

Якщо при інвазивному дослідженні у стані спокою виявлено високий тиск наповнення ЛШ (кінцево-діастолічний тиск — $LVEDP \geq 16$ мм рт. ст., PCWP ≥ 16 мм рт. ст.), діагноз можна вважати підтвердженим. В інших випадках рекомендовано оцінити ці параметри під час навантаження — неінвазивно, методом стрес-ЕхоКГ або інвазивного вимірювання гемодинаміки з використанням критеріїв, вказаних на рисунках 2, 4.

ЕхоКГ під навантаженням: тест на діастолічний стрес

У багатьох пацієнтів із СНзбФВ симптоми з'являються під час навантаження і переважно зумовлені зростанням тиску наповнення ЛШ, що необхідно для підтримки адекватного наповнення шлуночка і ударного об'єму. Тому вимірювання ЕхоКГ-показників під навантаженням може виявити

масковану діастолічну і систолічну дисфункцію ЛШ. Зазвичай визначають відношення E/e' та максимальну швидкість TR, які вказують на підвищення mPCWP та PASP відповідно.

В ідеалі слід проводити велосипедний тест у положенні напівлежачи з візуалізацією безпосередньо під час навантаження або ж тест на тредмілі / велоергометрі у вертикальній позиції з візуалізацією під час або одразу після максимального навантаження, але універсальних адаптованих протоколів не існує. EACVI та Американське товариство ехокардіографії (ASE) рекомендують покроковий протокол: початок із 25 Вт при 60 уд./хв, потім підвищення навантаження на 25 Вт з інтервалом 3 хв до досягнення максимального розрахункового робочого навантаження та/або максимальної ЧСС ($220 - \text{вік}$ у роках) або ж появи обмежувальних симптомів. Для пацієнтів, які не можуть його виконати, запропонований протокол на велоергометрі у положенні напівлежачи із поступовим збільшенням навантаження: починаючи з 15 Вт при 60 уд./хв, із кроком збільшення на 5 Вт щохвилини, до субмаксимальної цільової ЧСС 100-110 уд./хв або появи обмежувальних симптомів.

Збільшення лише швидкості потоку регургітації на тристулковому клапані (TR) не підтверджує діагнозу СНзбФВ, оскільки може бути зумовлене нормальною гіпердинамічною відповіддю на навантаження (через підвищення легеневого кровотоку) за відсутності діастолічної дисфункції ЛШ. Середнє співвідношення E/e' під навантаженням ≥ 15 додає 2 бали до загальної оцінки HFA-PEFF. Співвідношення $E/e' \geq 15$ при максимальній швидкості TR $> 3,4$ м/с додає 3 бали до попереднього аналізу на кроці 2. Якщо підсумкова оцінка за результатами кроків 2 та 3 становить ≥ 5 балів, діагноз СНзбФВ слід вважати підтвердженим.

На кроці 4 (F2) більшість випадків СНзбФВ пов'язані з поширеними факторами ризику і коморбідними станами, але специфічну етіологію завжди слід мати на увазі. Автори даного документа постулюють, що виявлення специфічних причин СНзбФВ може допомогти у виборі засобів цілеспрямованої терапії.

Специфічні хвороби серцевого м'яза, що можуть проявитися фенотипом СНзбФВ, включають гіпертрофічні кардіоміопатії, міокардити та хронічну запальну кардіоміопатію, аутоімунні захворювання, неінфільтративні та інфільтративні кардіоміопатії, ідіопатичний або набутий ендоміокардіальний фіброз, хвороби накопичення та інші генетичні розлади, зокрема ранні стадії кардіоміопатій, асоційованих із м'язовою дистрофією. Також слід підозрювати токсичний вплив ліків або важких металів, вплив радіації та метаболічні причини, пов'язані з гормональними чи нутритивними розладами. Тригерний чинник може подіяти задовго до появи симптомів. Наприклад, радіаційно-індукована СНзбФВ розвивається через 10-15 років, навіть якщо пацієнт отримав низьку дозу опромінення на серце 3,3 Гр.

Етіологічний пошук може включати стандартні стрес-тести з навантаженням, які здатні виявити ішемію міокарда, аномальну відповідь АТ на навантаження, хронотропну неспроможність, надшлуночкові та шлуночкові аритмії. Ці знахідки можуть бути негайно трансльовані у стратегії ведення пацієнта: підбір антиішемічної терапії, покращення контролю артеріального тиску, відміну препаратів із брадикардитичним ефектом (наприклад, β -блокатора, що був призначений раніше для лікування артеріальної гіпертензії), терапію порушень ритму, асоційованих із навантаженням.

Складнішими методами етіологічної діагностики є магнітно-резонансна томографія серця, що найточніше визначає об'єми й маси ЛШ і ЛП, рубці та ішемію міокарда, зумовлену патологією епікардіальних коронарних судин або мікровазкулярною дисфункцією, а також стресова перфузійна візуалізація для виявлення дифузних субендокардіальних дефектів. Регіональний та дифузний міокардіальний набряк (на T2-зображеннях) та інфільтрацію або фіброз кількісно оцінюють із використанням ефекту пізнього посилення сигналу при контрастуванні гадолінієм (LGE) або T1-картування. В окремих випадках для уточнення специфічної етіології можуть бути застосовані міокардіальна біопсія, сцинтиграфія з $(99m)Tc$ для виявлення амілоїдозу, позитронно-емісійна томографія, а також спеціалізовані генетичні та лабораторні тести.

Слід зауважити, що автори алгоритму не мали наміру об'єднати під терміном «СНзбФВ» усі можливі причини клінічного синдрому СН із нормальною ФВ. Натомість вони наголошують, що важливо завжди розглядати ймовірність встановлення специфічної етіології, якщо підтверджено клінічний діагноз СНзбФВ. Неміокардіальні причини, які можуть імітувати симптоми СН (констриктивний перикардит, первинна патологія клапанів серця), не слід вважати складовими синдрому СНзбФВ.

Підготував **Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.escardio.org

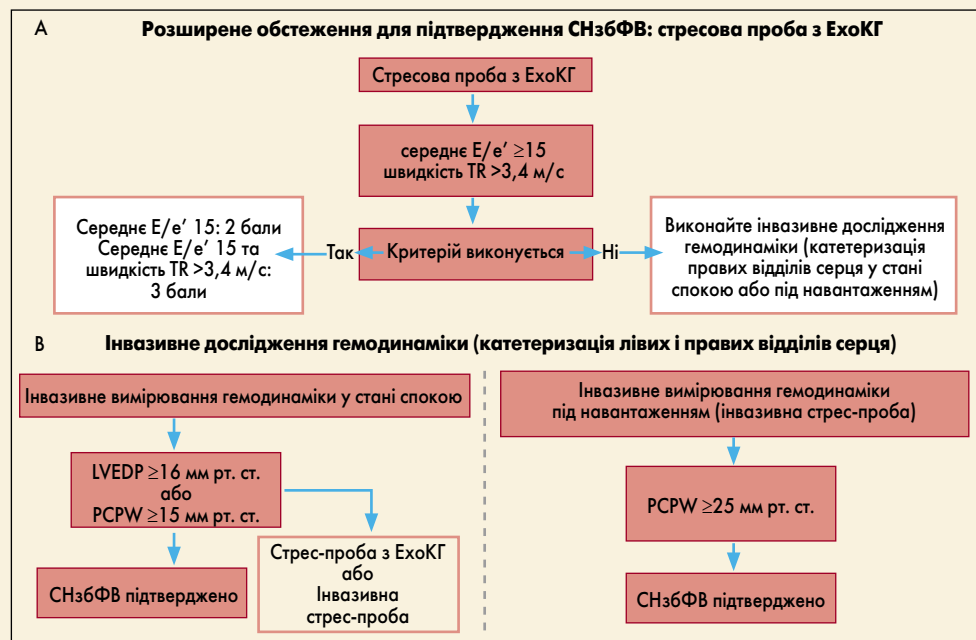


Рис. 4. Крок 3 (F): підтвердження СНзбФВ за допомогою функціональних проб у випадках діагностичної невизначеності



ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміпріл

поліпіл для базової, щоденної,
тривалої терапії пацієнтів з ССЗ



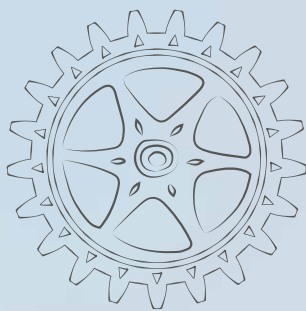
ЛІПІДНА ШКОЛА acino

ДЕТАЛІ ЗА ПОСИЛАННЯМ <https://ua.medacino.com/>

Клівас

Розувастатин 10 мг, 20 мг

це ефективна статинотерапія
Швейцарської якості



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Триномія®

Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) і 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. **Лікарська форма:** капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів в якості замісної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** розлади і заваження з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, відчуття дискомфорту в животі, нудота, блювота, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, диспепсія, мікрокровотечі, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, непродуктивний дратівливий кашель, закладеність носа, бронхіт, синусит, риніт, назофарингіт, висипання (у тому числі макуло-папульозні), алергічні реакції, фаринголарингіальний і головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, м'язовий спазм, біль в грудях і спині, кінцівках і спині, носова кровотеча, набряк суглобів, гіперлікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази і калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або тартазину; гіперчутливість до сої або арахісу; астма в анамнезі або інші алергічні реакції, викликані прийомом НПЗЗ; острі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність тяжкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; назальні поліпи, пов'язані з астмою, яка викликана або загострюється при використанні АСК; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж в 3 рази в порівнянні з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування грудьми; спільне застосування з тіранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексатом (15 мг на тиждень і більше); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; раміпріл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами; ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній із функціонуючих нирок; діти і підлітки до 18 років; нещодавно перенесені травми і хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів шляхом ацетилювання циклооксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбоксану А₂; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміпрілат, активний метаболіт проліків раміприлу, притітне АПФ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA/15408/01/01, UA/15409/01/01, UA/15410/01/01 від 26.08.2016. **Виробник:** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія).

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас 10 (CLIVAS 10), Клівас 20 (CLIVAS 20).

Діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг) або 20,8 мг розувастатину кальцію (у перерахуванні на розувастатин 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослі та діти віком від 10 років. Первинна гіперхолестеринемія (тип ІІа, у тому числі гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія) або змішана дисліпідемія (тип ІІб). **Протипоказання.** Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки. **Побічні реакції.** Цукровий діабет (частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі); головний біль, запаморочення (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/12971/01/01, № UA/12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній АСІНО (Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

UA-CLIV-ORI-112020-032



Поліпшення прогнозу кардіологічного пацієнта: чи всі механізми використані?

За щорічними даними ВООЗ та Державної служби статистики України, смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) лишається найпоширенішою. Основними факторами ризику розвитку ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, негативні аспекти способу життя, як-то стрес, куріння, фізична інертність, харчові звички тощо. Зазвичай їх можна модифікувати, що суттєво знижує частоту ССЗ та летальних випадків. Проте мало призначити раціональне лікування. Необхідні конструктивний діалог із хворим та контроль виконання ним призначень протягом тривалого часу. Отже, як покращити прогноз кардіологічного пацієнта? Яким чином забезпечити високу прихильність до лікування? Як створити та зберегти довірливі стосунки із хворими? На ці та інші запитання в межах ХХІ Національного конгресу кардіологів України (22-25 вересня 2020 року) в режимі онлайн відповідали провідні вітчизняні фахівці.

Шляхи покращення прогнозу пацієнтів



Професорка кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, д. мед. н. Олена Акіндинівна Коваль розпочала з основних механізмів, завдяки яким можна покращити прогноз хворого із ССЗ, та шляхів їхньої реалізації. Так, зміна способу життя — це вкрай важливий аспект модифікації серцево-судинних (СС) ризиків, та щоб його якісно втілити, недостатньо просто перелічити пацієнтові необхідні заходи. Потрібно розпитати хворого про його вживання, зрозуміти важливі для нього звички. Приміром, якщо пацієнт займається у спортзалі та виконує важкі фізичні вправи, слід не відмовляти його повністю кинути тренування, а перевести їх у площину кардіоанвантажень (спортивна хода, біг у середньому темпі, плавання). Те саме стосується дієти.

Другим важливим аспектом є базисна фармакотерапія. Для призначення раціонального медикаментозного лікування необхідно визначити кілька аспектів. Так, варто розглянути зменшення навантаження ліками — замість монопрепаратів прийнятною альтернативою є комбіновані засоби або поліпіли, наприклад, поліпіл Триномія, до складу якого входять 100 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 20 мг аторвастатину та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл із широким спектром дозування — від 2,5 до 10 мг. При цьому ефективність лікування порівняно із монопрепаратами підвищується.

Третім механізмом для поліпшення прогнозу хворого є вчасне та обгрунтоване інвазивне втручання.

В яких випадках призначення поліпілу Триномія пацієнтам із ССЗ чи високим СС-ризиком є доцільним, та як безпечно й оптимально перевести хворого на багатокомпонентний препарат? Коли пацієнт застосовує АСК / статин у середніх дозах / іАПФ у вигляді монопрепаратів, а також після гострої СС-події переведення на терапію поліпілом можливе щонайменше через три місяці. Якщо хворий на ССЗ приймає не всі компоненти Триномії не через протипоказання, слід спершу призначити їх у вигляді монозасобів з подальшим переведенням на поліпіл, за умови нормальної переносимості.

Важливість прихильності до терапії

Щодо прихильності до лікування, Олена Акіндинівна навила дані власного дослідження (2019). Спостереження проводили за 110 хворими, виписаними після гострого коронарного синдрому (ГКС). На момент виписки учасники дослідження отримували в середньому $6 \pm 1,3$ лікарські засоби, серед яких АСК (до 100 мг), аторвастатин у середній дозі й іАПФ (раміприл), тобто складові поліпілу Триномія. Професорка зазначила, що така кількість медикаментів прийнятна лише за суворого контролю, оскільки більшість пацієнтів не здатні дотримуватися режиму приймання ліків протягом тривалого часу самостійно. Власне це й довели отримані результати — протягом півроку хворі так чи інакше нехтували призначеннями. Як наслідок, за шість місяців у даній вибірці пацієнтів рівень смертності зріс на 3,6%, кількість випадків повторного інфаркту міокарда (ІМ) — на 8,4%, дестабілізація стенокардії відбулася у 6%, пароксизми фібриляції передсердь — у 4,8%, а прогресування серцевої недостатності — у 6%.

J.M. Castellano et al. (2013) дійшли подібних висновків. Так, вже через півроку після стаціонарного та/або амбулаторного лікування у хворих суттєво знизився контроль артеріального тиску (АТ), холестерину (ХС), цукрового діабету (ЦД), маси тіла. А вже за рік 50-90% пацієнтів припинили застосування призначених лікарських засобів.

З огляду на наведені дані очевидно, що модифікація лікувальних та профілактичних підходів та їхнє спрощення для пацієнта є, без перебільшення, однією з найактуальніших проблем кардіології. Один із доцільних шляхів розв'язання цього питання — впровадження у щоденну клінічну практику поліпілу Триномія.

Загалом українські лікарі різних спеціальностей позитивно ставляться до терапії поліпілом. Проте часто у них виникають сумніви, а саме: чи є Триномія ефективною щодо антигіпертензивного та гіполіпідемічного компонентів, а також чи є поліпіл економічно доступним?

Переваги поліпілу

Переваги поліпілу в соціально-економічних реаліях переконливо демонструє дослідження SORS, проведене у Мексиці в реальних умовах (Castellano et al., 2019). Мексика подібна до України щодо поширеності факторів ризику та недоліків стосовно організації

охорони здоров'я. Проте станом на 2019 р. Мексика посідала 67-му позицію у світі за ВВП на душу населення, а Україна — лише 98. Також слід зауважити, що Триномія широко використовується практично у всіх країнах Латинської Америки, зокрема, зіставних за економічними показниками, — Перу (97-ме місце), Парагваї (99), Еквадорі (107). Тобто з точки зору економічної доцільності та реальної доступності дослідження SORS є релевантним до наших вихідних можливостей.

Отже, у випробуванні вивчали вплив Триномії на контроль основних чинників ризику — АТ та рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), порівняно з лікуванням аналогічними монопрепаратами (АСК, статин, іАПФ). Хворих відбирали на власний розсуд 140 практичних лікарів, залучених у дослідження. Період спостереження становив 12 місяців.

Загалом у випробуванні взяли участь 1193 хворих, із них 54% чоловіків, середній вік — 57,4 року. До групи первинної профілактики з високим ризиком належали 19,4% учасників, із помірним — 32,7%, до групи вторинної профілактики — 47,9%. З останньої категорії пацієнти із ССЗ мали стабільну стенокардію (45,8%), перенесений ІМ (37,8%), нестабільну стенокардію (12,2%). Наявність АГ зафіксовано у 87% хворих, ЦД — у 31,9%.

Пацієнтів було поділено на три групи відповідно до СС-ризiku:

- вторинної профілактики;
- високого ризику (>20% за фремінгемською шкалою або наявністю ЦД);
- помірного ризику (10-20% за фремінгемською шкалою).

На момент включення у дослідження 85,5% хворих отримували АСК, 94% — статини і 94,2% іАПФ або БРА, а загалом 97,3% — всі три види препаратів. Через 12 місяців від початку лікування на тлі приймання Триномії рівень систолічного АТ (САТ) знизився з середнього значення 146,9 на 128 мм рт. ст. ($p < 0,001$), діастолічного АТ (ДАТ) — з 89,1 до 80,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рисунок).

Вміст ліпідів також достовірно зменшився: загально-го ХС — з 244 до 184,7 мг/дл ($p < 0,001$), ХС ЛПНЩ — з 132,5 до 107,6 мг/дл ($p < 0,001$); рівень ліпопротеїнів високої щільності зріс із 46,6 до 50 мг/дл ($p < 0,001$). Зміни були достовірними в усіх трьох групах. Це навіть з огляду на те, що поліпіл у Мексиці включає менш потужний симвастатин (40 мг), що потребувало для деяких пацієнтів додавання фібратів.

Олена Акіндинівна підвела підсумки, що трикомпонентний поліпіл Триномія можна розглядати як важливу складову багатопідхідного підходу до лікування, первинної та вторинної профілактики ССЗ. Триномія суттєво підвищує комплаєнс та спрощує схеми лікування кардіологічного пацієнта, а отже, покращує прогноз.

Чому статинотерапія для первинної та вторинної профілактики ССЗ є важливою?



Завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професорка Віра Йосипівна Целуйко приділила увагу важливості статинотерапії для первинної та вторинної профілактики ССЗ. Також лекторка поділилася власним досвідом комунікації з пацієнтом на різних етапах лікування. Вона навила невітшну статистику: крім того, що наразі весь світ піднявся на боротьбу з коронавірусом і, безумовно, ця недуга — трагедія для людства, за п'ять днів в Україні від ССЗ помирає більше людей, аніж за весь час пандемії. Отже, не слід забувати й про кардіологічного хворого, адже пандемія мине, а ССЗ залишаться.

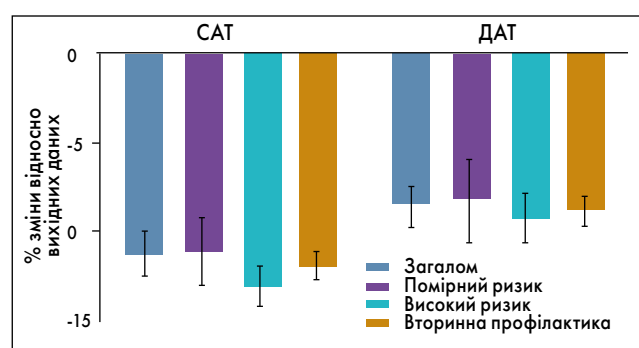


Рисунок. Зниження АТ на тлі приймання Триномії

Примітка: Адаптовано за Castellano et al. (2019).

Успішна терапія та профілактика залежать не лише від правильно призначеного лікування, але й від того, наскільки ретельно вони будуть виконані. Це визначається комплаєнсом пацієнта і довірою до лікаря.

Статини — група препаратів, що вкрай потрібні кардіологічним хворим, особливо з атеросклеротичними ССЗ. F.C. Taylor et al. (2013) проаналізували 37 випробувань, присвячених первинній профілактиці ССЗ, та визначили, що лікування статинами дозволяє знизити сумарну частоту фатальних і нефатальних СС-подій приблизно на чверть. Водночас ці препарати найчастіше відміняють самі хворі та й, подекуди, клініцисти. Чому так трапляється?

Буває так, що пацієнта не переконав лікар стосовно поліпшення прогнозу при застосуванні статинів. Або ж хворий міг вирішити, що можна покращити ліпідний профіль за допомогою дієти, чи то виникли перестороги щодо побічних дій. Також пацієнт інколи самовільно відміняє статинотерапію через те, що показники ХС ЛПНЩ знизилися та/або вноrmувалися, чи причиною стала неприйнятна вартість медикаменту. З боку лікаря основні причини відміни статинів — це недостатня обізнаність і, відповідно, відсутність віри у препарат або брак комунікації з хворим.

Із проблемою прихильності до лікування статинами стикаються не лише вітчизняні фахівці. Так, за даними дослідження S.R. Erckson et al. (2020), в якому взяли участь 3506 пацієнтів з ІМ, комплаєнс при застосуванні статинотерапії через рік знизився до 44,9%. Тобто більш ніж половина хворих відмовилася приймати препарати. Слід зазначити, що виконання цих рекомендацій було гіршим у регіонах із низьким економічним розвитком.

Отже, необхідні, зокрема, просвітницька діяльність та ініціативність лікарів. Лекторка поділилася власними напрацюваннями щодо покращення дотримання хворим режиму терапії статинами. Тож потрібно:

1. Доступно пояснити пацієнтові причини розвитку захворювання, розповісти про основні прояви, можливі ускладнення та сучасні принципи лікування.
2. Дохідливо донести принципи дії того чи іншого лікарського засобу.
3. Знайти індивідуальні аргументи необхідності дотримуватися рекомендацій.
4. Керуватися правилами деонтології, навести позитивні приклади тривалої терапії (найкраще власний досвід чи відомих людей).
5. Попередити хворого про важливість довгострокового лікування, а також можливі негативні наслідки відмови від нього.
6. За будь-якого контакту цікавитися, чи приймає пацієнт ліки. На підставі власних даних та результатів дослідження європейських вчених (Qvist et al., 2020) доведено, що найбільш позитивний вплив на комплаєнс мають телефонні нагадування.
7. У разі економічних труднощів інформувати хворого про соціальні проекти.

На сьогодні статини є найефективнішими препаратами за впливом на прогноз серед відомих у кардіології. Раціональна статинотерапія сприяє зменшенню кількості летальних випадків через ССЗ на 50%. Окрім того, одночасна корекція АГ та гіперхолестеринемії знижує ризик СС-смертності на 90% (Weng et al., 2010). Згідно з даними метааналізу 26 рандомізованих досліджень за участю 170 тис. пацієнтів, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л приводило до зменшення ймовірності СС-смерті на 22%, 2 ммоль/л — на 40%, 3 ммоль/л — на 50% (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 2010).

Також слід зауважити, що останні спостереження дозволили дійти переконливих висновків із приводу застосування статинотерапії. Так, ці препарати сприяють зниженню частоти репротезування суглобів, ризику розвитку контраст-індукованої нефропатії та раку легень в осіб із хронічним обструктивним захворюванням легень (Toso et al., 2020; Thompson et al., 2020; Raymakers et al., 2020).

Окрім того, мабуть, найактуальнішим на сьогодні аргументом є те, що статинотерапія пов'язана зі зниженням ризику розвитку коронавірусу, а також частоти побічних ефектів та смертності серед хворих (Zhang et al., 2020).

Наостанок спікерка зауважила, що, завдяки якісним генеричним препаратам, таким як Клівас (розувастатин у дозуванні 10 та 20 мг), статинотерапія стає доступнішою. Для менш захищених груп населення було впроваджено соціальну програму «Турбота про співвітчизника», в яку включено, зокрема, і Клівас. За умовами програми вартість курсу терапії визначається його тривалістю, що особливо важливо для пацієнтів із хронічними захворюваннями.

Підготувала **Ольга Маковецька**

UA-CLIV-OPI-112020-033

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



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

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

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

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками важкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з важкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3A4 та P-гр, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-гр може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ від 13.04.2020 №856.

Еліквіс
апіксабан

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

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



Стратегія вибору антикоагулянтної терапії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь

Пацієнтам із фібриляцією передсердь неклапанної етіології (нФП) з метою запобігання розвитку тромбоемболічних ускладнень можна призначати прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК). За результатами рандомізованих клінічних досліджень, ПОАК не поступаються антагоністам вітаміну К (АВК) або перевершують їх в ефективності (профілактика ішемічного інсульту / системної емболії) і мають переваги щодо безпеки (нижчий ризик геморагічних ускладнень). На відміну від АВК, при застосуванні ПОАК відсутня необхідність рутинного лабораторного контролю стану коагуляції. Але який саме ПОАК призначити конкретному хворому? Чи буде антикоагулянт ефективним та безпечним за наявності тих чи інших коморбідних станів у літніх пацієнтів? Відповіді на ці запитання шукали учасники симпозиуму в межах X ювілейної науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, що відбулася 1-3 липня 2020 року.



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), співголова Всеукраїнської Асоціації аритмологів України, модератор робочої групи з порушень ритму серця Всеукраїнської асоціації кардіологів України, д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов присвятив

доповідь можливостям сучасної антикоагулянтної терапії у пацієнтів із поліморбідністю та осіб літнього віку із нФП. Також спікер розглянув питання взаємодій ПОАК з іншими лікарськими засобами.

Про поліморбідність у пацієнта із нФП йде мова за наявності ≥ 3 хронічних захворювань. Така значна кількість супутніх станів є маркером крихкості (старечої немочі), підвищує ризик поліпрагмації та розвитку небажаних явищ лікарських засобів. В осіб із нФП коморбідна патологія також пов'язана зі зростанням імовірності розвитку тромбоемболії та кровотеч, що було підтверджено в субаналізі дослідження ARISTOTLE (Alexander et al., 2018).

Лектор нагадав, що у рандомізованому подвійному сліпому випробуванні ARISTOTLE (n=18 201), в якому брав участь Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, порівнювали ефективність і безпеку апіксабану, інгібітора Ха-фактора зсідання крові, та препарату групи АВК варфарину в пацієнтів із нФП. Апіксабан (5 мг двічі на день) продемонстрував суттєві переваги порівняно з варфарином (цільове міжнародне нормалізоване відношення [MNV] 2,0-3,0).

У групі апіксабану отримані такі результати порівняно з варфарином (Granger et al., 2011):

- нижчий ризик розвитку інсульту та системної емболії на 21% (p=0,01);
- менша ймовірність великої кровотечі — на 31% (p<0,001);
- нижчий ризик летальних випадків із будь-яких причин — на 11% (p=0,047).

У субаналізі випробування ARISTOTLE ефективність і безпеку апіксабану та варфарину порівнювали в 16 800 осіб віком ≥ 55 років із нФП та поліморбідністю (Alexander et al., 2018). На початку дослідження було зібрано інформацію про наявність в учасників 17 різних коморбідних станів, зокрема захворювань ендокринної, серцево-судинної, опорно-рухової, травної, дихальної систем, нирок, крові тощо.

Залежно від кількості наявних супутніх патологій хворих поділили на три категорії: 0-2 коморбідних захворювання у 36,2% пацієнтів, 3-5 — у 50,6%; ≥ 6 — у 13,2%. Період спостереження становив у середньому 1,8 року. Поліморбідність виявлено у 63% хворих, причому ті, в кого було ≥ 3 коморбідних станів, частіше були старшими за тих, хто мав 0-2 супутні захворювання, вищий ризик розвитку інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc та отримували удвічі більше препаратів. Частота виникнення інсульту / системної емболії, великої кровотечі та смерті з розрахунку на 100 пацієнто-років була вищою серед хворих із більшою кількістю коморбідних станів навіть з огляду на вік, стать, расу та регіон проживання.

Порівняння ефективності й безпеки апіксабану і варфарину в осіб із нФП та різною кількістю коморбідностей показало, що апіксабан має переваги щодо частоти інсульту / системної емболії, великих кровотеч і смерті в усіх категоріях пацієнтів. Особливо треба відзначити зниження ризику внутрішньочерепної кровотечі у пацієнтів, які отримували апіксабан, порівняно з тими, хто застосовував варфарин. Хворі на апіксабані мали 6+ супутніх патологій: відносний ризик (ВР) 0,28; 95% довірчий

інтервал (ДІ) 0,09-0,84 (Alexander et al., 2018). Таким чином, ефективність та безпеку апіксабану, а також його переваги перед АВК доведені у поліморбідних пацієнтів із нФП.

Професор О.С. Сичов звернув увагу слухачів на такий важливий аспект терапії пацієнтів із нФП, як лікарські взаємодії. Так, апіксабан є субстратом транспортного Р-глікопротеїну та цитохрому CYP3A4, що бере участь у метаболізмі апіксабану в печінці. Варфарин — субстрат низки печінкових цитохромів. Як на ефекти апіксабану та варфарину впливають інші лікарські засоби, що отримує хворий? Відповідь на це запитання було отримано внаслідок проведення спеціального субаналізу результатів дослідження ARISTOTLE.

До субаналізу були включені 5547 пацієнтів, з яких 2722 одночасно отримували апіксабан та препарати, що потенційно могли з ним взаємодіяти (комбіновані інгібітори або індуктори Р-глікопротеїну та CYP3A4), а 2825 — варфарин і ліки, які потенційно могли з ним взаємодіяти. Серед учасників переважали жінки, хворі, які застосовували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та мали кровотечі в анамнезі. Вплив взаємодій лікарських засобів на ефекти апіксабану та варфарину порівнювали за допомогою моделювання пропорційних ризиків Кокса. Субаналіз дослідження ARISTOTLE не виявив значної різниці щодо ефективності (ризик інсульту та системної емболії) і безпеки (ризик великих кровотеч) препаратів (Washam et al., 2019). Це має принципове значення в терапії нФП, адже таким пацієнтам часто призначають ліки, які можуть взаємодіяти із ПОАК.

Певні труднощі становить антикоагулянтна терапія у літніх пацієнтів із нФП через поширеність у цій популяції хронічної хвороби нирок (ХХН), підвищеного ризику кровотеч/інсульту, поліпрагмації, травм через падіння (Kirchhof et al., 2016). Згідно з даними дослідження ARISTOTLE за участю 31% пацієнтів ≥ 75 років, апіксабан показав переваги перед варфарином у всіх вікових групах (Granger et al., 2011):

- виявився ефективнішим щодо запобігання інсульту (ВР 0,79; 95% ДІ 0,66-0,95);
- продемонстрував кращу безпеку стосовно ймовірності великих кровотеч (ВР 0,69; 95% ДІ 0,60-0,80).

Важливо зазначити, що апіксабан перевершує варфарин, зокрема, й у хворих старечого віку зі значним порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] ≤ 30 мл/хв) щодо зниження ризику як інсульту та системної емболії (ВР 0,29; 95% ДІ 0,08-1,07), так і великих кровотеч (ВР 0,35; 95% ДІ 0,14-0,86) (Halvorsen et al., 2014). Таким чином, у пацієнтів літнього віку із нФП апіксабан запобігає більшій кількості інсультів та пов'язаний із меншим ризиком великих кровотеч порівняно з варфарином.

Для оптимізації фармакотерапії пацієнтів віком ≥ 65 років 2008 р. було створено класифікацію FORTA (Fit for The Aged — «підходить для літніх людей»). Відповідно до класифікації препарати поділено на чотири класи на підставі користі й безпеки для хворих похилого та старечого віку (Wehling, 2013). Бісім препаратів були розглянуті з позиції тривалої терапії нФП в осіб похилого віку шляхом комплексного аналізу якості, результатів клінічних досліджень і оцінки групою з десяти європейських експертів (OAC-FORTA, 2016). Апіксабан був класифікований як FORTA-A (найбільш оптимальний коефіцієнт ризику та користі) та препарат, що має велику доказову базу із застосування у літніх людей (Wehling et al., 2017).

Олег Сергійович акцентував на важливості правильного призначення дози ПОАК. Адже за результатами дослідження ORBIT-AFII один із семи пацієнтів із нФП отримує ПОАК у низькій дозі, причому в більшості випадків підстав для її зменшення, згідно з інструкцією, немає. Хворі, які безпідставно отримували знижену дозу ПОАК, порівняно

з тими, хто приймав стандартну, мали підвищений ризик тромбоемболічних подій (ВР 1,56; 95% ДІ 0,92-2,67) та смерті (ВР 2,61; 95% ДІ 1,86-3,67) (Steinberg et al., 2019).

Тож слід пам'ятати, що всі ПОАК мають два рекомендованих режими дозування. Відповідно до інструкції, стандартна доза апіксабану становить 5 мг двічі на день. Нижчу дозу апіксабану 2,5 мг два рази на добу застосовують у пацієнтів, які відповідають принаймні двом із трьох критеріїв ABC:

- A (age) — вік ≥ 80 років;
- B (body) — маса тіла ≤ 60 кг;
- C (creatinine) — рівень креатиніну $\geq 1,5$ мг/дл.

Окрім того, знижену дозу апіксабану призначають особам із тяжкою нирковою недостатністю, коли кліренс креатиніну (КК) становить 15-29 мл/хв.



Антикоагулянтна терапія у пацієнтів із нФП та супутніми захворюваннями, зокрема, порушенням функції нирок, цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням стала темою доповіді старшої наукової співробітниці відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олени Миколаївни Романової. Спікерка нагадала слухачам, що, згідно із практичною настановою Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2018), в осіб із нФП та порушенням функції нирок дозу ПОАК призначають залежно від показника КК (Steffel et al., 2018). Але ця рекомендація лишає багато запитань: чи варто взагалі таким хворим призначати ПОАК? Якщо так, то який саме? Як вести пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності?

Важливі результати були отримані у вищезгаданому дослідженні ARISTOTLE: апіксабан виявився ефективнішим (нижчий ризик інсульту / системної емболії) та безпечнішим (нижчий ризик великої кровотечі) за варфарин у пацієнтів із нФП незалежно від функції нирок, зокрема у пацієнтів із ШКФ ≤ 50 мл/хв (Hohnloser et al., 2012). Крім того, у 93% (n=16 859) учасників дослідження ARISTOTLE протягом тривалого періоду (медіана — 1,8 року) проводили серійні вимірювання рівня креатиніну, що дозволило спостерігати функцію нирок у динаміці та проаналізувати її зв'язок із лікуванням та клінічними результатами. Було показано, що погіршення функції нирок (визначали як зниження рівня ШКФ на $>20\%$ протягом року) корелює з підвищенням ризику серцево-судинних подій та великих кровотеч. Проте переваги апіксабану щодо ефективності та безпеки порівняно з варфарином у пацієнтів зберігаються незважаючи на погіршення функції нирок (Hijazi et al., 2016).

Також було зазначено, що за результатами дослідження ARISTOTLE у пацієнтів із нФП та пізніми стадіями ХХН (КК 25-30 мл/хв.), які отримували апіксабан у дозі 5 або 2,5 мг двічі на день, спостерігалася нижча частота кровотеч, ніж у групі варфарину. При цьому різниця у частоті була суттєвішою, ніж в осіб із КК >30 мл/хв (Stanifer et al., 2020).

Олена Миколаївна акцентувала на тому, що на сьогодні КК <15 мл/хв є протипоказанням до призначення ПОАК (виключення — апіксабан у США). Однак серед таких пацієнтів нФП є поширенішою (11-13%), ніж у загальній популяції, при цьому вони мають у 1,5 рази вищий ризик розвитку інсульту та удвічі — кровотеч (Olesen et al., 2012). Застосування варфарину в даній групі хворих пов'язане з додатковою небезпекою, зокрема складністю контролю МНВ та підвищеною кальцифікацією ниркових судин. Тому існує нагальна потреба у дослідженні можливостей антикоагулянтної терапії для пацієнтів із нФП та термінальною стадією ХХН.

У 2019 р. були оприлюднені результати RENAL-AF — першого рандомізованого дослідження безпеки ПОАК (апіксабану) порівняно з варфарином в осіб із нФП та термінальною стадією ХХН на гемодіалізі. Учасники отримували апіксабан (5 мг два рази на добу; 2,5 мг двічі на день у деяких хворих) або варфарин (цільове МНВ — 2,0-3,0).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Дослідження припинили передчасно, зокрема, через труднощі із залученням пацієнтів на гемодіалізі, але було продемонстровано подібні показники великих та клінічно значущих невеликих кровотеч у групах апіксабану та варфарину (Pokorney, 2019).

О.М. Романова приділила увагу веденню хворих на нФП та ЦД, адже відомо, що останній є фактором ризику розвитку інсульту та системної емболії в осіб із нФП. Цим пацієнтам було присвячено субаналіз результатів дослідження ARISTOTLE, в якому порівнювали ефективність і безпеку терапії апіксабаном та варфарином в осіб із нФП, пацієнтів із/без ЦД (Ezekowitz et al., 2014). Серед учасників приблизно 25% мали ЦД. У середньому вони демонстрували вищий ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc, ніж пацієнти без цієї недуги. Апіксабан показав переваги в ефективності порівняно з варфарином незалежно від наявності у хворого ЦД.

Особи із ЦД, які отримували апіксабан, продемонстрували такі клінічні результати порівняно із варфарином:

- нижчий ризик інсульту / системної емболії (ВР 0,75; 95% ДІ 0,52-1,05);
- меншу ймовірність смерті з будь-яких причин (ВР 0,83; 95% ДІ 0,67-1,02) та серцево-судинної летальності (ВР 0,89; 95% ДІ 0,66-1,20).

Ризик великих кровотеч у пацієнтів із ЦД у групах апіксабану та варфарину був подібним (Ezekowitz et al., 2014).

На додачу, було проведено субаналіз у межах дослідження ARISTOTLE щодо прогностичної значимості ЦД з/без лікування інсуліном у великій когорті пацієнтів з нФП. Хворі застосовували антикоагулянт (ЦД відсутній, n=13 588; ЦД, що не лікується інсуліном: без ліків, n=1055; лише пероральні протидіабетичні препарати, n=2726; ЦД, що лікується інсуліном, n=832). В осіб із ЦД, що отримували інсулін, рівень смертності від ССЗ був значно вищим порівняно із хворими, що не використовували інсулін або не мали ЦД (De Caterina et al., 2019). При цьому жоден метод лікування ЦД не пов'язаний із підвищенням ризику інсульту / системної емболії (De Caterina et al., 2019).

Лекторка відзначила актуальність на світовому рівні проблеми ожиріння, яке набуло масштабів пандемії. В Україні кількість осіб з ожирінням з 2001 по 2012 рр. зросла на 30% і надалі продовжує збільшуватися; надлишкову масу тіла мають 70% населення країни. Що стосується пацієнтів із нФП, за наявності ожиріння зниження ваги разом із контролем інших факторів ризику мусять бути розглянуті з метою зменшення тяжкості хвороби та виразності симптомів. Це підтверджують результати дослідження LEGACY (Pathak et al., 2015). Ожиріння має тісний патофізіологічний зв'язок із ФП, зокрема через хронічне запалення та перикардальне ожиріння. Позбавлення надлишкової ваги — важлива складова лікування нФП.

Кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) та результатами антикоагулянтної терапії апіксабаном або варфарином вивчали у межах субаналізу дослідження ARISTOTLE. Згідно зі значенням ІМТ, учасників розподілили на три категорії: із нормальною (ІМТ <25 кг/м²), надлишковою вагою (ІМТ 25-29 кг/м²), ожирінням (ІМТ >30 кг/м²). Пацієнти, які отримували апіксабан, при порівнянні з групою варфарину мали нижчий ризик інсульту / системної емболії, великих кровотеч та смерті з усіх причин незалежно від значення ІМТ (Sandhu et al., 2015).

На завершення О.М. Романова підкреслила необхідність урахування коморбідностей пацієнтів при терапії нФП. Залишаються відкритими питання з приводу застосування ПОАК у пацієнтів із нФП на термінальній стадії ХХН, але вже сьогодні наявні свідчення ефективності та безпеки апіксабану в осіб із ХХН, ЦД та ожирінням.



Складним завданням є призначення антитромботичного лікування пацієнтам із нФП після гострого коронарного синдрому (ГКС) або черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Як поєднати антикоагулянтну та антитромботичну терапію і при цьому мінімізувати ризик кровотеч розповів **провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін**. Спікер нагадав слухачам, що у пацієнтів із нФП турбулентні токи крові та зниження швидкості кровотоку в передсердях ведуть до активації «внутрішнього» шляху згортання крові,

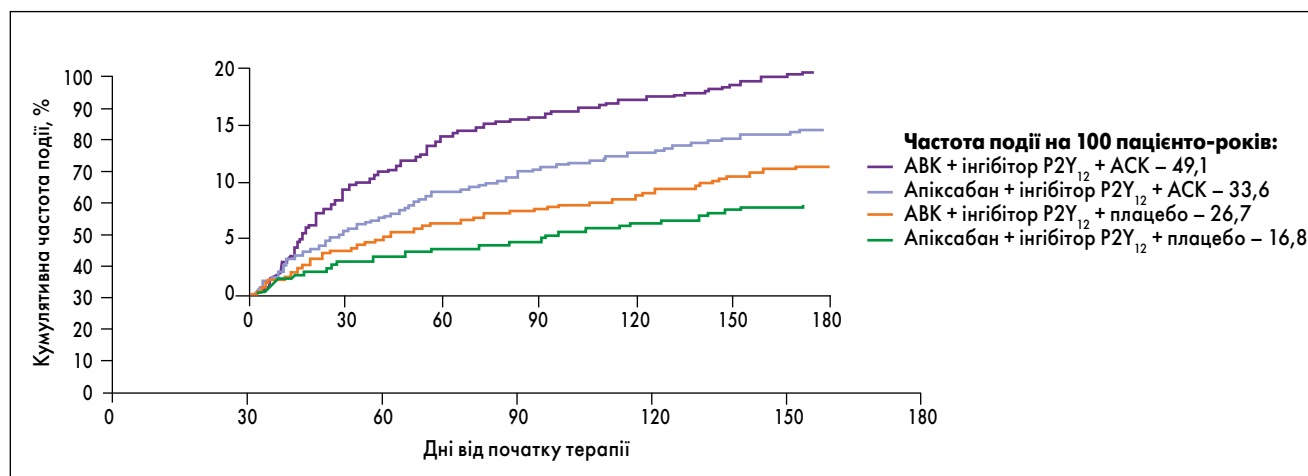


Рис. 1. Криві Каплана – Мейєра для первинної кінцевої точки у випробуванні AUGUSTUS: кумулятивна частота великих або невеликих клінічно значущих кровотеч у досліджуваних групах лікування
Примітка: Адаптовано за R.D. Lopes et al. (2019).

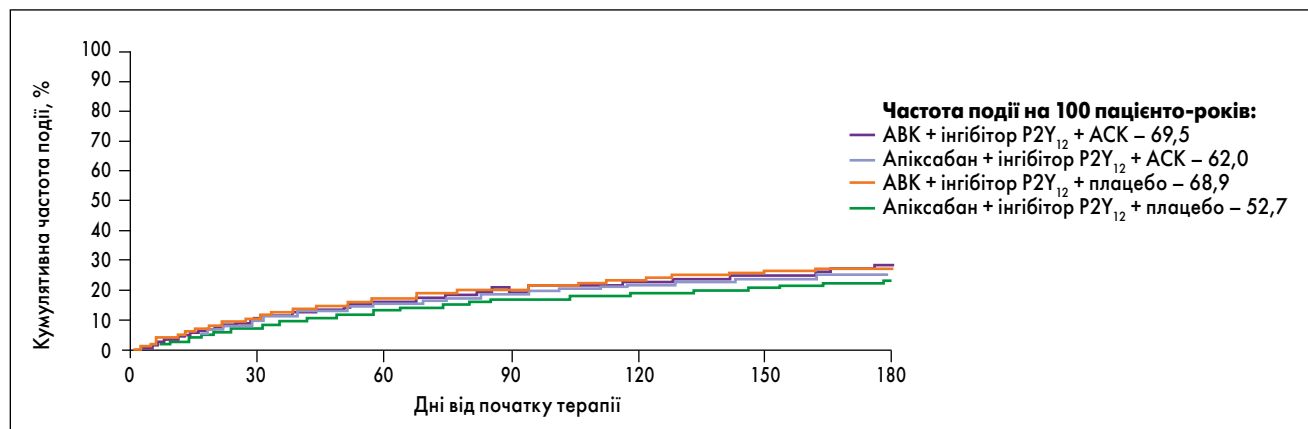


Рис. 2. Криві Каплана – Мейєра для вторинної комбінованої кінцевої точки у випробуванні AUGUSTUS: кумулятивна частота госпіталізації або смерті у досліджуваних групах лікування
Примітка: Адаптовано за R.D. Lopes et al. (2019).

наслідком чого є утворення в сітці фібрину із включенням еритроцитів так званого червоного тромбу.

Для профілактики тромбоутворення в передсердях, як відомо, призначають антикоагулянти. Натомість під час ГКС, коли відбувається розрив атеросклеротичної бляшки, активується «зовнішній» шлях зсідання крові, в якому важлива роль належить тромбоцитам, а результатом є утворення так званого білого тромбу. З метою профілактики тромбоутворення, спричиненого атеросклерозом, показано антитромботичну терапію. Обидва види лікування підвищують ймовірність розвитку кровотеч. Таким чином, при терапії пацієнтів із нФП після ГКС та/або ЧКВ потрібно віднайти баланс між ефективним запобіганням тромбоутворенню та прийнятним ризиком виникнення кровотеч. Пацієнтам із нФП після ГКС та/або ЧКВ до 2012 р. призначали подвійну або потрійну антитромботичну терапію, що включала АВК як антикоагулянт. Згодом з'явилися ПОАК, що дозволило знизити ризик кровотеч в осіб із нФП після ЧКВ (дослідження PIONEER AF-PCI, RE-DUAL, ENTRUST-AF-PCI).

У 2019 р. було опубліковано результати випробування AUGUSTUS ACS/PCI, в якому порівнювали ефекти апіксабану та АВК як компонентів антитромботичної терапії у пацієнтів із нФП після ГКС або ЧКВ (Lopes et al., 2019). Як зазначив лектор, великою перевагою дослідження є клінічно правильний підхід до оцінки терапевтичної стратегії, адже порівнювані схеми лікування включали або не включали АСК.

В AUGUSTUS ACS/PCI був залучений 4641 пацієнт із нФП, що протягом останніх 14 днів переніс ГКС або ЧКВ, із середнім ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc 3,9 та кровотеч за шкалою HAS-BLEED 2,9. В усіх хворих критерієм включення у дослідження було попереднє призначення інгібітора P2Y₁₂ принаймні на шість наступних місяців (92% отримували клопидогрель).

Пацієнтів рандомізували у чотири групи, які протягом шістьох місяців отримували одну з комбінацій:

- апіксабан (5 мг двічі на день) + інгібітор P2Y₁₂ + АСК;
- АВК (цільове МНВ – 2,0-3,0) + інгібітор P2Y₁₂ + АСК;
- апіксабан (5 мг два рази на день) + інгібітор P2Y₁₂ + плацебо;
- АВК (цільове МНВ – 2,0-3,0) + інгібітор P2Y₁₂ + плацебо.

Первинною кінцевою точкою виступала велика або клінічно значуща невелика кровотеча, вторинною — госпіталізація або смерть. У групах апіксабану спостерігалася менша кількість кровотеч, ніж при лікуванні з використанням АВК (ВР 0,69; 95% ДІ 0,58-0,81). Цей результат

цілком узгоджувався з отриманими даними попередніх досліджень апіксабану або АВК (ARISTOTLE).

Також у черговий раз було показано, що включення до схем антитромботичної терапії АСК підвищує ризик кровотеч порівняно із плацебо (ВР 1,89; 95% ДІ 1,59-2,24). Найменшу ймовірність кровотеч мали пацієнти, які отримували апіксабан (5 мг двічі на день) + інгібітор P2Y₁₂ + плацебо, найвищий — АВК (цільове МНВ – 2,0-3,0) + інгібітор P2Y₁₂ + АСК (рис. 1). Що стосується ефективності комбінацій, суттєвої різниці щодо зниження ризику госпіталізації та смерті для різних схем лікування не було (рис. 2). Але при аналізі частоти різних ішемічних подій у групах апіксабану спостерігалася удвічі менша ймовірність розвитку інсульту (ВР 0,50; 95% ДІ 0,26-0,97) та на 17% — госпіталізації (ВР 0,83; 95% ДІ 0,74-0,93), ніж у групах АВК. Включення АСК у схеми лікування практично не впливало на ризик ішемічних подій.

О.І. Іркін навів результати метааналізу досліджень PIONEER AF-PCI, RE-DUAL, ENTRUST-AF-PCI та AUGUSTUS ACS/PCI із загальною участю 10 234 хворих на нФП після ГКС та/або ЧКВ, де порівнювали ефективність і безпеку подвійної та потрійної антитромботичної терапії. Згідно з отриманими даними, подвійна антитромботична терапія, особливо при включенні ПОАК замість АВК та інгібітора P2Y₁₂, пов'язана зі зниженням ризику кровотеч, зокрема великих та внутрішньочерепних. Натомість потрійна терапія має певні переваги щодо ймовірності виникнення тромбозу стента (Gargiulo et al., 2019).

В оновленому мережевому метааналізі шести рандомізованих досліджень (n=12 158) стратегії антитромботичної терапії у пацієнтів із нФП після ЧКВ підтверджено, що застосування ПОАК та інгібітора P2Y₁₂ є безпечнішим та одночасно не менш ефективним, ніж комбінацій із АСК (Chua et al., 2020). Під час приймання АСК ризик розвитку кровотеч зростає як протягом перших 30 днів, так і надалі — до шести місяців тривалості дослідження. Що стосується тромбозу стента, переваги АСК виявлялися лише в перші 30 днів, а потім вплив препарату на їхню частоту не відрізнявся від плацебо (Alexander et al., 2020).

Насамкінець Олег Ігорович зазначив, що провідні товариства підтримують призначення пацієнтам із нФП після ЧКВ подвійної терапії, що включає ПОАК та інгібітор P2Y₁₂. Тоді як тривалість потрійної терапії, яку застосовують, коли високий ризик ішемічних подій переважає ймовірність кровотеч, має бути якнайменшою — до 30 днів (Bainey et al., 2019).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-EU-UKR-0093

Особливості антиаритмічної терапії при фібриляції передсердь в амбулаторних умовах

Важливим клінічним аспектом при лікуванні фібриляції передсердь (ФП) є ефективна медикаментозна кардіоверсія у разі пароксизму з подальшим довготривалим утриманням синусового ритму. В контексті цієї проблеми власним досвідом щодо питань ефективності та безпеки застосування антиаритмічних препаратів (ААП) в амбулаторних умовах при ФП у межах X ювілейної науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (1-3 липня 2020 року) поділилися к. мед. н. Олена Миколаївна Романова та к. мед. н. Ольга Володимирівна Срібна, відділ аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ). Дані доповнені змінами, отриманими після виходу рекомендацій із ведення хворих на ФП Європейського товариства кардіологів (ESC) 2020 р.

Кожен лікар має чітко розуміти, за яких умов можна призначати ААП при ФП амбулаторно. На цьому етапі надання медичної допомоги хворі не повинні потребувати ургентної допомоги, тобто в них обов'язково спостерігається стабільна гемодинаміка. Також у пацієнтів мають бути уточнені діагноз основного захворювання та верифікована аритмія. Крім того, клініцист повинен враховувати наявність супутньої патології для оцінки ризику розвитку можливих побічних ефектів при застосуванні ААП.

Як відомо, найпоширенішими етіологічними факторами ФП є артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), поєднання цих захворювань тощо (Срібна, 2007). На початковому етапі діагностичного пошуку причин ФП насамперед слід зафіксувати це порушення ритму на електрокардіограмі (ЕКГ). Надалі необхідне кардіоваскулярне обстеження, що включає аналіз анамнезу хвороби, ретельну клінічну оцінку та визначення коморбідних захворювань. Обов'язкове виконання трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) усім хворим на ФП (*рівень доказовості I, C*).

Позаплановий скринінг для виявлення ФП рекомендований для пацієнтів >65 років шляхом визначення основних характеристик пульсу чи реєстрації ЕКГ. У рекомендаціях ESC (2020) запропоновано використовувати будь-які доступні методи: смартфони, прилади для вимірювання артеріального тиску та інші гаджети. При цьому систематичний ЕКГ-скринінг допоможе задокументувати епізоди ФП у хворих >75 років та тих, що мають підвищений ризик розвитку інсульту (*рівень доказовості IIb, B*). В осіб із транзиторною ішемічною атакою або ішемічним інсультом скринінг ФП рекомендований шляхом аналізу холтеровського моніторингу ЕКГ тривалістю щонайменше 72 год (*рівень доказовості I, B*).

З метою оцінки виразності та переносимості клінічних симптомів, пов'язаних із ФП, на сьогодні застосовують модифіковану шкалу EHRA. Особливу увагу слід звернути на осіб із першим та другим класом симптомів, що можуть бути легкими (IIa — нормальна щоденна активність не порушена) або помірними (IIb — нормальна щоденна активність не порушена, але пацієнт занепокоєний симптомами). Ці хворі не звертаються по медичну допомогу та, як наслідок, приходять на прийом до лікаря на стадії ускладнення аритмії, як-то інсульт чи серцева недостатність.

Дуже часто ФП є наслідком ускладненого перебігу АГ та ІХС. Тому основною метою при веденні пацієнтів із ФП є попередження її пускових механізмів та вплив на фактори серцево-судинного ризику. При цьому оцінку кардіоемболічного ризику за шкалою CHA₂DS₂VASc проводять одразу після виявлення ФП та незалежно від її форми. Кількість балів за шкалою CHA₂DS₂VASc >2 у чоловіків та >3 у жінок асоційована з високим ризиком розвитку інсульту, що потребує призначення антикоагулянтів.

Рекомендації ESC із лікування ФП у разі довгострокового контролю синусового ритму передбачають таку опцію, як вибір пацієнта щодо застосування консервативного чи інтервенційного методу терапії.

Альтернативою є катетерна абляція (*рівень доказовості IIa*).

Провідне місце у довготривалому контролі синусового ритму належить ААП різних класів. Основним завданням антиаритмічної терапії при ФП є зменшення виразності її симптомів. Доцільність застосування тих чи інших ААП залежить від наявності або відсутності структурної хвороби серця, що можна оцінити амбулаторно за допомогою ЕхоКГ.

Згідно з настановою ESC (2020), у пацієнтів з/без мінімальних структурних змін серця в межах протирецидивної антиаритмічної терапії рекомендовані препарати класу IC, зокрема пропafenон (*рівень доказовості I, A*).

Стосовно медикаментозної кардіоверсії, у хворих із рідкісними симптомними пароксизмами ФП можна застосовувати стратегію «таблетка в кишені» — приймання навантажувальної дози пропafenону або флекаїніду в амбулаторних умовах.

До основних переваг застосування стратегії «таблетка в кишені» відносять:

- високу ефективність у пацієнтів із рідкісними епізодами ФП;
- швидке відновлення синусового ритму після використання пропafenону, відсутність значних побічних ефектів;
- відсутність потреби в госпіталізації, що дозволяє суттєво покращити якість життя хворого;
- можливість для пацієнта самостійно відновлювати синусовий ритм в амбулаторних умовах, що зменшує фінансові витрати на медичне обслуговування.

Слід зазначити, що вперше застосовувати стратегію «таблетка в кишені» необхідно в умовах стаціонара, щоб перевірити її ефективність і безпеку, провести скринінг показань та протипоказань для використання надалі. Серед абсолютних протипоказань до застосування цієї лікувальної тактики виділяють такі, як дисфункція синусового чи атріовентрикулярного вузлів, блокада ніжок пучка Гіса, подовження інтервалу QT, синдром Бругада, гострий коронарний синдром, декомпенсована хронічна СН. До відносних протипоказань належать бронхіальна астма та обструктивний бронхіт.

Насправді описано досить багато схем використання стратегії «таблетка в кишені» шляхом перорального приймання пропafenону. За даними різних багатоцентрових клінічних досліджень, при пероральному застосуванні 600 мг пропafenону частота відновлення синусового ритму коливається від 72 до 84% (Boriani et al., 1997; Carucci et al., 1999; Фоміна та співавт., 2004).

Окрім того, доповідачі представили результати власного клінічного дослідження, в якому на базі Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска оцінювали ефективність та безпеку препарату пропafenон (Пропанорм) в осіб із ФП. Для медикаментозної кардіоверсії Пропанорм застосовували за такою схемою: приймання навантажувальної дози 300 мг, далі — по 150 мг з інтервалом в одну годину. В результаті через 24 год було досягнуте відновлення синусового ритму в 86% пацієнтів. При цьому в 54% хворих конверсія синусового ритму відбулася протягом першої години, тобто вже після застосування Пропанорму в дозі 300 мг.

Проаналізувавши пацієнтів, в яких не відбулося відновлення синусового ритму, дослідники дійшли висновку, що до цієї групи увійшли хворі, старші за віком, із тривалішим анамнезом ФП та довшим її пароксизмом, а також із більшими розмірами лівого передсердя та нижчими показниками фракції викиду лівого шлуночка порівняно з тими, в кого синусовий ритм відновився.

Варто зазначити, що навантажувальну дозу пропafenону (Пропанорму) хворі переносили добре. Неприятливі явища виникали у 4% пацієнтів, але були незначними і не потребували відміни препарату. Найчастішою побічною дією було зниження АТ <100/70 мм рт. ст. (9% випадків), оскільки пропafenон (Пропанорм) має β-блокувальні властивості. Саме тому автори запропонували власну схему приймання пропafenону за стратегією «таблетка в кишені», щоб запобігти розвитку гіпотонії. Крім того, відзначалося виникнення атріовентрикулярних блокад I-II ст. (1,5%), порушення внутрішньошлуночкової провідності (1,7%) та диспепсичні явища (1%). Загалом побічні ефекти, що мали місце у зазначеному дослідженні, фактично

не відрізнялися від наведених у світовій літературі при застосуванні пропafenону (Carucci et al., 1997; Sate et al., 1999).

Ще одним важливим питанням є місце пропafenону як ААП у пацієнтів із персистувальною формою ФП, яким планується проведення електричної кардіоверсії. Згідно з настановою ESC, попереднє лікування пропafenоном, як і низкою інших ААП, може бути доцільним для підвищення ефективності електричної кардіоверсії та профілактики рецидивів ФП (*рівень доказовості IIa, B*). Також продовження антиаритмічної терапії рекомендоване після проведення катетерної абляції при ФП для утримання синусового ритму за високої імовірності рецидиву (*рівень доказовості IIa, B*).

У клінічній практиці найбільш поширеною загальноприйнятою добовою дозою пропafenону (Пропанорму) є 450-600 мг. Відповідно до рекомендацій ESC, можливе використання препарату в добовій дозі 900 мг. У разі застосування тактики «таблетка в кишені» на тлі протирецидивної антиаритмічної терапії добова доза пропafenону не має перевищувати максимальної добової дози, яка становить 900 мг.

Отже, лікування основного захворювання та застосування сучасних ААП є суттєвим кроком до відновлення та довготривалого утримання синусового ритму в пацієнтів із ФП.

Підготувала Людмила Онишук



ПРОПАНОРМ®

пропafenон

Česká
jakost

Препарат вибору* у хворих з фібриляцією передсердь для^{1,2}:

- швидкого купірування пароксизму;
- використання в стратегії «пігулка в кишені»;
- підтримки синусового ритму

Включений в європейські та національні рекомендації^{1,2}

Пропанорм®
Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою. Склад: діюча речовина: пропafenону гідрохлорид; 1 таблетка містить пропafenону гідрохлориду 150 мг або 300 мг. Фармакотерапевтична група: препарати для лікування захворювань серця. Антиаритмічні препарати Ic класу. Код АТХ C01 B C03. Показання: профілактика та лікування вентрикулярних аритмій, пароксизмальних суправентрикулярних тахіаритмій, включаючи пароксизмальну форму тріпотіння/фібриляції передсердь та пароксизмальних кругових тахікардій із залученням АВ-вузла або додаткових провідних шляхів, при неефективності стандартної терапії або протипоказаннях для її проведення. Протипоказання: Гіперчутливість до пропafenону або до будь-якого іншого компонента препарату; виявлений синдром Бругада; випадок інфаркту міокарда за останні 3 місяці; значне органічне захворювання серця, таке як неконтрольована хронічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка <35%), кардіогенний шок (якщо він не спричинений аритмією); тяжка симптоматична брадикардія; неконтрольовані електролітні порушення (наприклад порушення метаболізму калію); тяжкі обструктивні захворювання легень; тяжка артеріальна гіптензія; дисфункція синусового вузла, порушення передсердної провідності, АВ-блокада II ступеня або вище, блокада пучка Гіса або дистальна блокада при відсутності штучного водія ритму; одночасне застосування з ритонавіром; міастенія гравіс; тяжка печінкова недостатність. Категорія відпуску: за рецептом. Інформація наведена скорочено. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу ознайомтеся, будь ласка з інструкцією. Наказ МОЗ України №817 від 27.04.2018. Р.П. №UA/5421/01/01, UA/5421/01/02

* у хворих без виражених структурних захворювань серця
1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29; ehaa612.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». Наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016.
Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на сайтах конференцій, симпозіумів з медичної тематики.
За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво ПРО.МЕД.С.С. в Україні, вул. Мейстерська, буд. 7/16, м. Київ, 04071, тел.: +38 044 364 57 59, office@promedcs.ua, www.promedcs.ua

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.PROMEDCS.COM

ЛІКУВАННЯ АТЕРОГЕННОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ



Необхідний
компонент сучасної
терапії атерогенної
дисліпідемії*¹



Забезпечує більш
ефективний
контроль усіх
ліпідних показників¹

ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ



Зменшує активність
симпатичної нервової
системи^{2,3}



Ефективно знижує
АТ у пацієнтів з АГ^{2,3}



Підвищує чутливість
тканин до інсуліну^{2,3}



*У пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ та низьким рівнем ХС ЛПВЩ в комбінації зі статинами. АТ – артеріальний тиск; АГ – артеріальна гіпертензія; 1. Alexander Tenenbaum, Enrique Z Fisman//Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11: 125. 2. Irina Chazova, Markus P. Schlaich//Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study//Int J Hypertens. 2013; 2013: 541689. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Фізіотенс®. таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,2 мг, по 14 таблеток у блистері, по 1, або по 2, або по 7 блистерів у картонній коробці; по 28 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній коробці РП №UA/0315/01/01, наказ МОЗ України 1504 від 16.08.2018.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.

Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату; допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. Діабетична ретинопатія: Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи білярний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає заниженим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділити увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіжу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням слядуку з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). Побічні реакції. Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові***. *** Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 29.05.2019.

СТИСЛА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ФІЗИОТЕНС (PHYSIOTENS®)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/0315/01/01, UA/0315/01/02, UA/0315/01/03 дійсні безстроково. Склад. 1 таблетка містить 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг моксонідину. Допоміжні речовини: лактоза та ін. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТС. C02A C05. Показання. Артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Моксонідин протипоказаний при: гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату; синдромі слабкості синусового вузла; брадикардії (ЧСС у спокої менше 50 уд./хв); АВ-блокаді II і III ступеня; серцевій недостатності. Спосіб застосування та дози. Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза – 0,4 мг. Максимальна добова доза – 0,6 мг – приймається в 2 прийоми. Дозу слід підбирати індивідуально в залежності від реакції пацієнта. Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, пацієнтів на гемодіалізі початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі хорошої переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю і хворих, які перебувають на гемодіалізі, та до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Тривалість лікування не обмежується. Хоча в ході обмеженої кількості досліджень після раптової відміни прийому моксонідину прояви контррегуляції артеріального тиску (ефекту відміни) не відзначалося, різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується всіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Побічні реакції. Найбільш часті побічні ефекти при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенію і сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. Інші побічні реакції дивіться в повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Особливості застосування. Моксонідин слід застосовувати з обережністю у пацієнтів зі схильністю до розвитку атріовентрикулярної блокади, пацієнтам з тяжкою ішемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня слід застосовувати моксонідин з особливою обережністю, щоб уникнути брадикардії. Моксонідин не можна застосовувати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою більш високого ступеня. Якщо моксонідин застосовують в комбінації з б-адреноблокаторми і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити б-адреноблокатор, а потім через кілька днів – моксонідин. Не рекомендується раптово припиняти застосування терапії моксонідином, дозу слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Пацієнтам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Моксонідин не слід застосовувати під час вагітності, якщо немає нагальної потреби. Моксонідин проникає в грудне молоко, тому його не слід застосовувати в період годування груддю. Фізіотенс® не рекомендується для застосування у дітей та підлітків (у віці до 18 років). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними препаратами приводить до адитивного ефекту. Не рекомендується одночасне застосування трициклічних антидепресантів з моксонідином. Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного застосування слід уникати), транквілізаторів, алкоголю, седативних і снодійних препаратів. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні. Не можна виключити взаємодії з іншими агентами, які виводяться шляхом тубулярної екскреції. Біодоступність глібенкламіду при пероральному застосуванні знижувалася на 11%. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Майлан Лабораторі САС, Франція. Повну інформацію про препарат подано в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФІЗИОТЕНС (PHYSIOTENS®) від 16.08.2018.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.
За додатковою інформацією Ви можете звернутися до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Проблема подолання рефрактерності до гіпотензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічними порушеннями

Артеріальна гіпертензія (АГ) часто виникає на тлі різноманітних метаболічних порушень, що супроводжується підвищенням кардіоваскулярним ризиком і потребує потужнішого гіпотензивного лікування. Про оптимальні підходи щодо вибору антигіпертензивної терапії у таких хворих в межах XXI Національного конгресу кардіологів України, який відбувся цього року у вересні в онлайн-режимі, розповів завідувач відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), професор, д. мед. н. Сергій Миколайович Коваль.

Відповідно до настанови з діагностики й лікування АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), резистентною АГ вважається тоді, коли застосування рекомендованих терапевтичних підходів не забезпечує зниження артеріального тиску (АТ) <140/90 мм рт. ст. за даними добового амбулаторного або домашнього моніторингу у пацієнтів із підтвердженим комплаєнсом. При цьому лікувальні підходи включають як заходи з модифікації способу життя, так і комбіновану фармакотерапію в оптимальних дозах щонайменше трьома антигіпертензивними препаратами, один з яких є діуретиком.

Причини розвитку АГ

Слід відмітити, що резистентна АГ потребує диференційної діагностики з псевдорезистентною та вторинною АГ. Основними причинами псевдорезистентної АГ є низька прихильність до лікування, неправильна методика вимірювання АТ, феномен білого халата, виразна кальцифікація плечової артерії, призначення нерациональних комбінацій та неадекватних доз гіпотензивних засобів. Серед найчастіших етіологічних факторів вторинної АГ — первинний гіперальдостеронізм, реноваскулярна АГ, хронічна хвороба нирок (ХХН) та синдром обструктивного апное сну. До розвитку справжньої резистентної АГ насамперед призводять цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типу, ожиріння, виразна гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), ХХН тощо.

Важливо, що жирова тканина є активним метаболічним та ендокринним органом, що відіграє важливу роль у розвитку метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу. На сьогодні адипоцити розглядаються як клітини, що продукують різноманітні біологічно активні речовини, які мають пресорні та прозапальні властивості. Зокрема, такий гормон жирової тканини, як лептин шляхом активації симпатичної нервової системи (СНС) та безпосереднього впливу на нирки (посилення реабсорбції натрію) спричиняє підвищення АТ. Також жирова тканина секритує велику кількість адипоцитокінів, які впливають на чутливість тканин до інсуліну, запалення і тромбогенез (Moreira et al., 2015).

Характер розподілу жирової тканини є вагомим фактором у прогнозуванні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ. Так, центральне або абдомінальне ожиріння вважається особливо несприятливим щодо прогнозу кардіоваскулярних подій (Недогода та співавт., 2009). Наприклад, доведений взаємозв'язок між ожирінням, активністю СНС і гіпертензивним пошкодженням органів-мішеней у молодих пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням (Moreira et al., 2015).

Поява при ожирінні інсулінорезистентності (зниження реакції інсулінчутливих тканин до інсуліну при його достатній концентрації) та, відповідно, компенсаторної гіперінсулінемії викликає підвищення активності симпатoadреналової системи, що своєю чергою ініціює розвиток АГ. Надмірне виділення катехоламінів при гіперсимпатикотонії супроводжується збільшенням серцевого викиду, загального периферичного опору судин, секреції реніну та, як наслідок, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Клінічно активація СНС у певних пацієнтів може проявитися підвищенням частоти серцевих скорочень, але це не є достовірним клінічним маркером. До типових ознак гіперсимпатикотонії належать дискомфорт у ділянці серця, гіперемія обличчя, лабільність АТ протягом дня, пітливість та тремор як прояв вегетативної дисфункції.

Крім того, чимало факторів кардіоваскулярного ризику (стрес, гіподинамія, куріння, нерациональне харчування тощо) сприяють гіперактивності СНС та тривалому утриманню високого рівня АТ. У нормі АТ вдень на 10–20% вищий, ніж у нічний період, що зумовлено нормальним функціонуванням вегетативної нервової системи.

Переважаючи тонуусу симпатичної нервової системи над парасимпатичною у нічний час призводить до формування несприятливого добового профілю АТ за типом non-dipper або night-reaker (недостатнє зниження чи підвищення АТ уночі). Такі типи добового профілю АТ є прогностично несприятливими, оскільки ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень у таких пацієнтів майже втричі вищий порівняно з пацієнтами, що мають нормальний циркадний ритм АТ (Verdecchia et al., 2012).

За даними добового моніторингу АТ, в осіб з АГ та метаболічними порушеннями реєструються виразніша варіабельність АТ протягом дня й особливо високі показники у нічний період порівняно із хворими на АГ без розладів обміну речовин (Жернакова та співавт., 2011).

Цільові рівні АТ

Які ж цільові рівні АТ запропоновані в сучасних європейських рекомендаціях під час лікування АГ? Так, на початковому етапі антигіпертензивної терапії в усіх пацієнтів необхідно знизити АТ до рівня <140/90 мм рт. ст. За умови хорошої переносимості призначеного лікування у більшості хворих бажано досягти показника АТ <130/80 мм рт. ст., але не нижче, ніж 120/70 мм рт. ст.

Варто зазначити, що в осіб віком >65 років рекомендованим є рівень систолічного АТ (САТ) 130–139 мм рт. ст., менше за 65 років — 120–129 мм рт. ст. При цьому показник діастолічного АТ (ДАТ) має становити <80 мм рт. ст. (але, як вказано вище, не нижче за 70 мм рт. ст.) для всіх пацієнтів з АГ незалежно від рівня серцево-судинного ризику та супутніх захворювань.

Досить складним завданням є досягнення цільових рівнів АТ у хворих на АГ та метаболічні розлади (ожиріння, ЦД тощо) навіть при застосуванні оптимальних фіксованих комбінацій гіпотензивних засобів із достатньою доказовою базою. Відомо, що 72% пацієнтів з АГ не досягають цільового рівня АТ через три місяці регулярної комбінованої антигіпертензивної терапії у вигляді двох препаратів основних груп гіпотензивних ліків.

Оптимальні підходи щодо вибору антигіпертензивної терапії

Враховуючи патофізіологічні особливості формування АГ на тлі порушень метаболізму, доцільним є додаткове застосування таких гіпотензивних препаратів, які б впливали на центральні механізми регуляції АТ та превентували гіперактивацію СНС. Відомо, що тонуус СНС регулюється центральними структурами, розташованими у вентролатеральній області довгастого мозку шляхом впливу на I₁-імідазолінові рецептори, а їхня стимуляція зменшує тонуус СНС і, відповідно, сприяє зниженню АТ.

Так, у пацієнтів з АГ та метаболічними порушеннями препаратом вибору для включення у стартову комбіновану гіпотензивну терапію можна вважати моксонідин (Фізіотенс®), оскільки йому властивий багатфакторний механізм дії на основні патогенетичні ланки формування АГ. Моксонідин не тільки забезпечує ефективний контроль АТ, але й знижує чутливість до інсуліну, покращує показники вуглеводного та ліпідного обміну. Саме тому раннє додавання цього препарату до комбінованої терапії АГ сприяє ефективному зниженню АТ завдяки зменшенню гіперсимпатикотонії.

Моксонідин (Фізіотенс®) вибірково з високим ступенем спорідненості зв'язується з I₁-імідазоліновими рецепторами в довгастому мозку, завдяки чому знижується симпатична активність нервової системи на периферії (зокрема, продукція норадреналіну в судинній стінці) та периферичний опір в артеріолах без зміни об'єму серцевого викиду. Разом із цим моксонідин має незначну спорідненість до центральних α₂-адренорецепторів, що сприяє низькій частоті розвитку побічних ефектів порівняно із клонідином.

Механізм позитивного впливу моксонідину на вуглеводний обмін зумовлений тим, що останній збільшує експресію β-субодиниць рецепторів інсуліну в тканинах

Довідка «ЗУ»

Препарат **Фізіотенс®** компанії Abbott є оригінальною молекулою моксонідину, який призначають у межах комбінованої терапії пацієнтів з АГ та ожирінням, цукровим діабетом, метаболічним синдромом й іншими супутніми станами. Він сприяє зменшенню периферичного судинного опору з подальшим зниженням АТ.

Докази щодо ефективності та безпеки **Фізіотенсу** були отримані в межах клінічних досліджень, результати яких наведені у цій публікації, та, зокрема, доступні у науковій літературі. Таким чином, **Фізіотенс®** є дієвим препаратом із прийнятним профілем безпеки.



С.М. Коваль

експериментальних моделей. Це супроводжується поліпшенням передачі сигналу інсуліну в скелетних м'язах та печінці (Friedman et al., 1998).

Також для моксонідину (Фізіотенс®) характерна висока біодоступність, оскільки його пікова концентрація у крові виявляється вже через 1 год після перорального приймання. Незважаючи на короткий період напіввиведення (2,6 год), гіпотензивний ефект моксонідину триває протягом 24 год за рахунок міцного зв'язку з I₁-імідазоліновими рецепторами в довгастому мозку.

Моксонідин (Фізіотенс®) продемонстрував відмінний антигіпертензивний ефект у багатьох клінічних випробуваннях. Так, в обсерваційному проспективному дослідженні було підтверджене ефективне зниження АТ при застосуванні препарату в складі комбінованої антигіпертензивної терапії. Додавання моксонідину в дозі 0,4 мг/добу до стандартного гіпотензивного лікування протягом шістьох місяців зумовлювало зниження САТ і ДАТ у середньому на 23 і 12,9 мм рт. ст. відповідно (Abellan et al., 2005).

Результати міжнародного багатоцентрового відкритого обсерваційного дослідження MERSY показали виразний антигіпертензивний ефект моксонідину в комбінації з іншими гіпотензивними препаратами в 5 тис. пацієнтів із неконтрольованою АГ та метаболічними порушеннями. Зокрема, застосування моксонідину забезпечувало додаткове зниження АТ більш як на 20 мм рт. ст. При цьому досягнення цільового рівня АТ (<130/80 мм рт. ст.) у хворих на ЦД спостерігалось у 40% випадків. Також на тлі терапії моксонідином у пацієнтів було зареєстроване зниження ваги орієнтовно на 3,6 кг.

У цьому ж дослідженні було показано, що терапія моксонідином сприяла покращенню показників ліпідного обміну. Так, спостерігалось зниження загального холестерину на 8%, холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 9%, тригліцеридів — на 24% (Chazova, 2013).

Схожі результати щодо ефективного контролю АТ та зменшення надлишкової маси тіла у пацієнтів з АГ та ожирінням на тлі лікування моксонідином були отримані у постмаркетинговому оглядовому дослідженні CAMUS. Застосування моксонідину, крім гіпотензивного ефекту, асоціювалося з достовірним зниженням ваги у хворих залежно від вихідного значення індексу маси тіла. Так, максимальне зменшення маси тіла спостерігалось у групі пацієнтів з ожирінням ІІІ ст. і становило в середньому 4 кг. На додачу, були отримані дані стосовно здатності моксонідину знижувати ступінь виразності гіпертрофії ЛШ (Sharma et al., 2004).

Крім того, у випробуванні ALMAZ проводили оцінку впливу моксонідину та метформіну на глікемічний профіль у пацієнтів із надлишковою масою тіла, АГ І-го ступеня, порушенням толерантності до глюкози або ЦД 2-го типу. Отримані результати засвідчили, що моксонідин підвищував чутливість тканин до інсуліну, оскільки рівень інсуліну в плазмі крові після перорального приймання препарату знижувався. Така властивість моксонідину може сприяти профілактиці розвитку ЦД, а відповідно, попереджати виникнення фатальних серцево-судинних подій (Chazova, 2006).

Таким чином, препарати центральної дії, зокрема моксонідин (Фізіотенс®), є вельми корисною та обґрунтованою опцією антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ і метаболічними порушеннями для забезпечення ефективного контролю АТ та суттєвого зниження кардіоваскулярного ризику.

Підготувала Людмила Онищук

Комплексний регіонарний больовий синдром I типу: питання генезу, діагностики та лікування

Ця патологія й досі лишається однією з найзагадковіших відтоді, як її вперше описали понад 150 років тому. Вона багаторазово змінювала свою назву: від рефлекторної симпатичної дистрофії, синдрому Зудека, каузалгії, альгонеуродистрофії тощо, до сучасної, як-то комплексний регіонарний больовий синдром I типу (КРБС I). Актуальні питання етіопатогенезу, діагностики й терапії КРБС I висвітлює завідувач кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Олександр Анатолійович Бур'янов.

Епідеміологія

Згідно з визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), КРБС I — це розмаїття посттравматичних больових станів, що виникають регіонарно з домінуванням патологічних змін у дистальних відділах та перевищенням їхньої нормальної тривалості й інтенсивності для даного травмувального чинника. Ці патологічні зміни часто призводять до значних порушень рухової функції та варіабельно прогресують із часом (Merskey, Bogduk, 1994).

На КРБС I страждає 6–16% населення. На сьогодні зареєстровано понад 6 млн осіб із КРБС I (1:100 000). У 40% випадків ця патологія розвивається після переломів. КРБС I частіше виникає у жінок (2,3–3:1) та пацієнтів віком 35–55 років (Catelijne van Bussel et al., 2014).

Етіологія

Етіологія КРБС I є різноманітною та включає периферичні, центральні, змішані й інші чинники. До периферичних етіологічних факторів відносять

травму кінцівки, хірургічні втручання, удар електрострумом, іммобілізацію. Серед центральних етіологічних факторів виділяють інсульт, розсіяний склероз, ураження спинного мозку, травми та пухлини мозку. Так звані змішані причини є оперізувальний герпес, травми плечового сплетіння тощо.

КРБС I може бути спровокований серцево-легеневими захворюваннями (стан після інфаркту міокарда, операції на серці, захворювання легень) або медикаментозно (фенобарбітал, ізоніазид, фентоламін тощо). КРБС I при онкопатологіях імовірніше розвивається як варіант паранеопластичного синдрому або їхньої безпосередньої наслідок, зокрема, при пухлині Панкоста. Своєю чергою ідіопатична форма може спостерігатися в дітей (частіше як ураження нижніх кінцівок), а транзиторні — під час вагітності.

Факторами ризику КРБС I є ревматичні захворювання, мігрень, остеопороз, порушення менструального циклу, невротичні в анамнезі, бронхіальна астма.

Таким чином, ревматологічні, онкологічні та паранеопластичні захворювання створюють фон для формування комплексу змін, що призводить до хронізації процесу.

Патогенез

Механізми розвитку КРБС I остаточно не вивчені, але відомо, що провідним є периферична сенситизація тканин. Також певна роль належить центральній сенситизації, порушенню функції симпатичної нервової системи та перебудові сенсорних і рухових зон кори головного мозку.

Щодо патогенетичних складових розвитку КРБС I, формування структурних порушень розпочинається у дистальних відділах, що зумовлено альтерацією (пошкодження, травма), яка супроводжується запаленням із наступною активацією супраспінальних структур на рівні гіпоталамічних утворень, кори мозку. Дані зміни проходять на рівні регуляторних механізмів пре-/посткапілярних сфінктерів. Як наслідок — виникають периферичні вазомоторні зміни й порушення, активація біологічно активних речовин, калікреїн-кінінової системи та α -адренорецепторів. Таким чином, формується хибне коло структурних порушень, що зумовлює клінічні ознаки КРБС I — насамперед біль.

Біль з'являється в результаті невідповідності між наміром виконати рух кінцівкою (рухова імпульсація) та відсутністю адекватної сенсорної відповіді (Ramachandran, 1996).

Клінічні симптоми та ознаки

Перша ознака КРБС I — ниючий, пекучий, пульсуючий або стріляючий біль. Також характерними є гіпералгезія, алодинія та гіперпатія. Це супроводжується вегетативними порушеннями, зокрема, у хворих спостерігаються ненормальне потовиділення або ангідроз, почервоніння чи синюшність кінцівки тощо. Трофічні зміни виникають через 10 днів після початку захворювання у 30% уражених кінцівок. При цьому мають місце ригідність і набряк, атрофія волосся, нігтів та/або шкіри.

Стадійність процесу є умовною, але еволюція змін у переважній більшості пацієнтів формується таким чином:

1. Реактивне запалення (2–3 місяці після травми). Кінцівка набрякла, гаряча, відмічаються гіперемія і сухість шкіри. Біль пекучий, ниючий, глибокий, пульсуючий.

2. Розпал, або стадія дистрофії (3–6 місяців). Кінцівка набрякла, холодна, бліда, синюшна, суха; шкіра атрофічна, порушується рухомість суглобів. На рентгенографії — плямистий остеопороз Зудека.

3. Пізня, або стадія атрофії (від 6 місяців до кількох років). Біль має стійкий, інтенсивний характер. Вазомоторні розлади постійні та спричиняють знерухомлення кінцівки. Можливі розлади психіки, мнестичні й особистісні зміни.



О.А. Бур'янов

Діагностика

Діагностика КРБС I переважно ґрунтується на клінічній картині. Сьогодні загальноприйнятими є так звані будапештські критерії (Harden et al., 2013):

1. Тривалий біль, диспропорційний ініціювальному чиннику.

2. Скарги чи дані анамнезу щонайменше за одним із симптомів у 3 з 4 наступних категорій:

- сенсорні: гіперестезія та/або алодинія;
- судинні: температурна асиметрія та/або зміни та/або асиметрія кольору шкіри;
- судинорухові/набряк: набряк та/або порушення потовиділення та/або асиметрія потовиділення;
- моторні/трофічні: зниження амплітуди рухів та/або рухова дисфункція та/або трофічні зміни.

3. Об'єктивні ознаки під часу огляду хоча б за одним симптомом принаймні у двох із наступних категорій:

- сенсорні: гіперестезія (на укол) та/або алодинія (на легке торкання та/або зміну температури та/або глибоке стискання та/або рух у суглобі);
- судинні: температурна асиметрія (>1 °C) та/або зміни та/або асиметрія кольору шкіри;
- судиномоторні/набряк: набряк та/або порушення потовиділення та/або асиметрія потовиділення;
- рухові/трофічні: зниження амплітуди рухів та/або рухова дисфункція та/або трофічні зміни.

4. Відсутній інший діагноз, що може краще пояснити наявні симптоми, ніж КРБС I.

Інший комплекс критеріїв пов'язаний з ім'ям голландського вченого П. Велдмана (Veldman et al., 1993). Діагноз КРБС I встановлюється на підставі 4 із 5 симптомів захворювання, як-то дифузний біль під час рухів або навантаження, градієнт температури, різниця в кольорі чи об'ємі між хворою та контрлатеральною кінцівками, обмеження амплітуди активних рухів хворої кінцівки.

В ортопедичній практиці також використовують так звані критерії Аткінса, що визначають невропатичний біль, судинорухові порушення, порушення потовиділення, набряк, тугоухість та контрактуру в суглобі. Симптоми повинні підкріплюватися рентгенологічними ознаками остеопорозу через три місяці або підвищенням накопиченням радіофармпрепарату при остеосцинтиграфії на ранній стадії захворювання (Atkins, 2003).

Етол ФОРТ

Етодолак 400 мг; 14 та 28 таблеток

Для купірування гострого болю^{1,2}

Діє через 30 хвилин^{1,3}

1 таблетка 400 мг 1-2 рази на добу

Тійозид

Тіоколіхіозид 8 мг; 20 таблеток

Рух без спазму!¹

Міорелаксant центральної дії з протизапальним та знеболюючим ефектами^{1,4}

НОВИНКА

NOBEL

Також використовують опитувальні тести, як-от візуально-аналогова шкала (ВАШ), опитувальники болю Мак-Гілла, опитувальник DN-4 для визначення невропатичного характеру болю тощо. Додаткові методи обстеження: термографія, тест симпатичної відповіді шкіри, кількісний судиномоторний тест, магнітно-резонансна томографія, радіоізотопне сканування та ін.

Лікування

Основною метою терапії є зменшення набряку, покращення рухомості суглобів, усунення больового синдрому та його причин, м'язової контрактури, покращення якості життя пацієнта і функціональної працездатності кінцівок. Основний принцип лікування полягає в застосуванні комплексного підходу, що впливає на центральний та периферичний компоненти патогенезу та враховує стадію захворювання.

Використовують як медикаментозні, так і не медикаментозні (фізіо-, психо-, кріотерапія, інфільтраційна терапія, руховий режим) методи, а також оперативне лікування. Фармакотерапія включає місцеві анестетики, опіати, антиконвульсанти, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), міорелаксанти центральної дії тощо (Danilov, 2003).

Варто зауважити, що застосування НПЗП сьогодні є одним із базових методів лікування. Зокрема, висока ефективність, швидкість дії та профіль безпеки помірно селективного інгібітора ЦОГ-2 етодолаку дозволяють широко використовувати його при КРБС І.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства з вивчення спондилоартритів (ASAS), ефективність

Таблиця. Порівняльна характеристика найпоширеніших побічних ефектів міорелаксантів					
Діюча речовина	М'язова слабкість при підвищенні дози	Седатія, сонливість	Вплив на серцево-судинну систему	Вплив на сечовидільну систему	Проти-показання
Тізанидин	++	++ Сухість у роті	Гіпотензія, запаморочення	-	Порушення функції печінки, одночасне застосування з флуоксаміном
Толперизон	+	+	Головний біль, запаморочення	Посилення нетримання сечі	Міастенія, грудне вигодовування, епілепсія, судомі в анамнезі
Баклофен	+	++	Запаморочення	Затримка сечовиділення	Гастрит, виразкова хвороба, порфірія
Тіоколхікозид (Тійозид®)	-	-/+	- Потенціювання дії гіпотензивних засобів	-	Епілепсія, грудне вигодовування, можливість настання вагітності під час приймання
Цикло-бензаприн	+ Міалгія	+	Запаморочення	-	Інфаркт міокарда, аритмія, застійна серцева недостатність, гіпертиреоз

етодолаку в дозі 600 мг є зіставною з диклофенаком (150 мг), ацеклофенаком (200 мг), еторикоксибом (90 мг), мелоксикамом (15 мг) (Grisanti et al., 1992; Zochling et al., 2006).

Препарат **Етол Форт** компанії Nobel (1 таблетка містить 400 мг етодолаку) забезпечує потужне знеболення та характеризується сприятливим профілем безпеки. Зокрема, етодолак (400 мг/добу) безпечніший за диклофенак (100 мг/добу) щодо небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту – у 9 разів рідша частота виникнення диспепсії,

у 7 разів – абдомінального болю (Taipei Medical University Hospital, 2003). Порівняно з коксимами етодолак має вищий профіль безпеки відносно серцево-судинної системи (Motsko et al., 2006). Максимальна добова доза етодолаку становить 1000 мг/добу.

Також слід відмітити, що додавання до стандартних доз НПЗП міорелаксанту центральної дії зі знеболювальним ефектом тіоколхікозиду (препарат **Тійозид®** компанії Nobel) при симптоматичному лікуванні болю дає кращі результати, дозволяючи синергічно

зменшити больовий синдром та м'язове напруження. Тійозид® здатний розривати патологічне коло «біль – м'язовий спазм – ішемія – прозапальні цитокіни – подразнення больових рецепторів». Він проявляє селективну афінність до рецепторів ГАМК і гліцину, міорелаксуючий ефект проявляється переважно на супраспінальному рівні.

Поєднання препарату Етол Форт (етодолаку) по 1 таблетці 400 мг двічі на добу з Тійозидом® (тіоколхікозидом) по 1 таблетці 8 мг/добу добре переноситься та не викликає підвищення частоти побічних ефектів (Aksoy et al., 2002). Наприклад, у дослідженні за участю пацієнтів із гострим болям у попереку було засвідчено безпеку й ефективність комбінації 8 мг/добу тіоколхікозиду + 800 мг/добу етодолаку порівняно з 300 мг/добу толперизону + 800 мг/добу етодолаку, зокрема, втричі нижчу частоту виникнення сонливості та значно більшу ефективність у знятті болю та спазму. Як наслідок, було рекомендовано саме комбінацію тіоколхікозиду з етодолаком (Gorg et al., 2003).

Порівняльну характеристику найчастіших побічних ефектів міорелаксантів наведено у таблиці.

Відтак, застосування патогенетично обґрунтованої комбінації фармакотерапевтичних засобів у комплексному лікуванні осіб із КРБС І на тлі переломів дистального кінця променевої кістки дозволяє ефективно зменшити інтенсивність больового синдрому, усунути ознаки невропатичного болю та значно покращити функціональну здатність ураженої кінцівки.

Підготувала **Олександра Демецька**



ДАЙДЖЕСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Антифосфоліпідні автоантитіла у сироватці крові як нова причина розвитку тромбозу в пацієнтів із COVID-19

Пацієнти із коронавірусом мають високий ризик розвитку тромботичних оклюзій артерій та вен. При проведенні гістопатології легенів у хворих, які померли через COVID-19, часто виявляли тромбоз дрібних судин, основу якого становить фібрин. Антифосфоліпідний синдром – це набута і потенційно небезпечна для життя тромбофілія, при якій розвиваються патогенні автоантитіла, що впливають на фосфоліпіди та фосфоліпід-зв'язувальні білки. Протромботичні антифосфоліпідні автоантитіла (aPL) також можуть тимчасово виникати у пацієнтів із тяжкими захворюваннями та різними інфекціями, зокрема у хворих на COVID-19.

За даними нещодавно проведеного випробування Y. Zuo et al. (2020), більш ніж половина пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, мають у крові aPL, які здатні спричиняти розвиток венозної та артеріальної тромбоемболії. Як засвідчив один із дослідників, доктор медицини Й. Канті з Серцево-судинного центру ім. Франкеля при Мічиганському університеті в Ен-Арборі та Національного інституту серця, легенів і крові у Меріленді (США), у таких хворих може спостерігатися невпинний, самопосилювальний цикл запалення та згортання крові в організмі.

У межах дослідження в 172 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, виміряли вісім типів aPL-антитіл у сироватці крові. Було виявлено, що 89 хворих (52%) мали позитивний результат принаймні на один тип антитіл до aPL, а 52 (30%) – з використанням титру ≥ 40 одиниць. Титри «від помірних до високих» спостерігалися приблизно у двох третинах позитивних зразків.

Більшість позитивних зразків були пов'язані з трьома типами автоантитіл до aPL: IgG до фосфатидилсерину/протромбіну (aPS/PT) (24%), IgM до антикардіоліпіну (aCL) (23%) та IgM до aPS/PT (18%). Вищі титри aPL-антитіл асоціювалися з гіперактивністю нейтрофілів, зокрема вивільненням позаклітинних пасток нейтрофілів (NET), більшою кількістю тромбоцитів, тяжчим перебігом респіраторного захворювання та нижчою швидкістю клубочкової фільтрації.

У 36 пацієнтів зразки сироватки крові були відібрані в різні моменти часу, доступні для тестування на антитіла до aPL, що дозволило провести лонгітудинальний аналіз. Із метою класифікації позитивних результатів для кожного з цих хворих використовували найвищий доступний сироватковий титр aPL-антитіл. Серопозитивність також оцінювали із застосуванням лише першого доступного зразка сироватки з однаковими позитивними показниками.

Для подальшого з'ясування антигенної специфічності автоантитіл у зразках сироватки крові з позитивним результатом щодо антитіл до aPS/PT дослідники

виміряли наявні у них автоантитіла до фосфатидилсерину. Ні IgG до aPS, ні IgM до aPS не корелювали з титрами антитіл до aPS/PT. Це свідчить про те, що антитіла до aPS/PT у сироватці крові пацієнтів із COVID-19 насамперед розпізнавали протромбін.

Як свідчать нові дані досліджень за участю пацієнтів із тромбозами, активовані нейтрофіли, особливо утворення NET, зумовлюють формування тромбів у артеріальному, венозному та мікроциркуляторному судинному руслах. Також показано, що NET відіграють патофізіологічну роль у розвитку антифосфоліпідного синдрому.

Таргетна терапія, спрямована на NET, може мати велике значення у лікуванні тромботичних захворювань, до яких потенційно відноситься й COVID-19. Вчені відзначили, що дипіридамом, наприклад, пригнічував опосередкований aPL-антитілами нетоз і пом'якшував венозний тромбоз у мишей в лабораторних умовах. Своєю чергою в поточному дослідженні дипіридамом інгібував IgG-опосередковане вивільнення NET із нейтрофілів в осіб із COVID-19 in vitro.

Також із метою оцінки ефективності дипіридамолу й розриву нескінченного циклу запалення та тромбозів у пацієнтів із COVID-19 було розпочате рандомізоване клінічне випробування DICER. Окрім того, науковці прагнуть використовувати більш систематичний підхід до вивчення плазмаферезу в підгрупі хворих на COVID-19 із високими титрами антитіл до aPL. До того ж вони хочуть визначити, наскільки плазма видужуючих може містити aPL-антитіла або інші протромботичні автоантитіла на додаток до захисних антитіл проти SARS-CoV-2.

Таким чином, отримані у випробуванні Y. Zuo et al. (2020) дані свідчать про те, що половина хворих, госпіталізованих із COVID-19, мали позитивний результат на aPL-антитіла, які є потенційно патогенними. Більшість позитивних зразків були пов'язані з трьома типами автоантитіл: IgG до aPS/PT, IgM до aCL та IgM до aPS/PT. Відсутність систематичного відстеження aPL-антитіл під час госпіталізації пацієнтів із COVID-19, а також після виписки можна вважати обмежувальним фактором, що чинив потенційний вплив на результати аналізу. В майбутніх дослідженнях науковці планують скорегувати ці моменти.

Як вважає один із дослідників, доктор медицини Д. Найт з Медичного центру Мічиганського університету (США), особи з позитивними тестами на антитіла можуть отримувати користь від лікування потужними антикоагулянтами. І хоча зарано вважати, що отримані висновки про aPL-антитіла кардинально змінять клінічну практику, цілком можливо, вдасться краще персоналізувати лікування COVID-19. Окрім того, ці результати дають поштовх для проведення нових надійніших досліджень тромбозу та запалення у пацієнтів із COVID-19.

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну в лікуванні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику розвитку як серцево-судинних (СС), так і ниркових ускладнень. Хронічну ниркову недостатність різного ступеня тяжкості мають до 20% пацієнтів з АГ. Найважливішими завданнями фармакотерапії у хворих на АГ з ураженням нирок є досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ), зменшення мікроальбумінурії та протеїнурії. Для забезпечення цільового значення АТ і максимального зниження ризику такі хворі потребують призначення комбінованого лікування.

Серед причин діалізоної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) гіпертензивний нефроангіосклероз посідає у США друге місце, в Японії — третє. Упродовж останніх 10 років спостереження за європейцями з морфологічно підтвердженим діагнозом гіпертензивного нефроангіосклерозу частота ХХН IV-V стадій зросла майже вдвічі.

Кореляцію між рівнем АТ, кардіоваскулярними, нирковими ускладненнями і смертністю вивчали у значній кількості обсерваційних досліджень. Офісний АТ характеризується незалежним безперервним зв'язком із частотою низки СС-подій — інсульту, інфаркту міокарда (ІМ), раптової смерті, серцевої недостатності (СН) та периферичного ураження артерій, а також із термінальною нирковою недостатністю (ТНН) у всіх вікових та етнічних групах.

Через важливість безсимптомного ураження органів-мішеней (УОМ) як проміжного етапу детермінанти загального СС-ризiku, кардіоваскулярного і кардіоренального континуумів, необхідно ретельно виявляти ознаки УОМ із використанням, за показаннями, відповідних методик. Слід зауважити, що на даний час накопичено багато доказів ролі безсимптомного УОМ у визначенні ризику в осіб з/без підвищеного АТ. Важливим аргументом щодо доцільності виявлення УОМ у рутинній клінічній практиці є той факт, що будь-який із чотирьох маркерів органного ураження (мікроальбумінурія, підвищення швидкості пульсової хвилі, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка [ЛШ] і наявність бляшок у сонних артеріях), є незалежним від стратифікації за SCORE предиктором СС-смертності.

Одним з органів-мішеней АГ є нирки. Діагноз зумовленого АГ ураження нирок ґрунтується на виявленні зниження функції нирок та/або підвищення екскреції альбуміну з сечею. При встановленні ХХН її класифікують залежно від розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), яку обчислюють за формулою Товариства з епідеміології хронічної хвороби нирок (CKD-EPI). Збільшення концентрації креатиніну в сироватці крові або зниження рШКФ вказує на погіршення функції нирок, тоді як зростання сечової екскреції альбуміну або білка — здебільшого на ураження фільтраційного бар'єра клубочків.

Показано, що мікроальбумінурія слугує предиктором розвитку діабетичної нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 1-го та 2-го типів, тоді як наявність протеїнурії загалом вказує на вже сформоване ураження паренхіми нирок. У хворих на АГ з/без ЦД мікроальбумінурія, яка навіть не перевищує звичайні межові значення, є предиктором виникнення СС-подій. Граничний показник мікроальбумінурії обраний на рівні 30 мг/г креатиніну. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування АГ (2018) у всіх осіб з АГ рекомендовано визначати сироватковий рівень креатиніну, ШКФ, співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі. У документі також підкреслено, що у пацієнтів із діабетичним або не-діабетичним ураженням нирок необхідно знижувати САТ до рівня <130–139 мм рт. ст. (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

При виборі антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ з ураженням нирок слід обов'язково враховувати їхній вплив на прогноз таких пацієнтів (насамперед за даними рандомізованих клінічних досліджень) та здатність знижувати рівень АТ та екскрецію білка з сечею. У кількох рандомізованих клінічних випробуваннях було показано, що блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) ефективніше зменшують альбумінурію, ніж інші антигіпертензивні засоби як при діабетичній, так і не-діабетичній нефропатії в осіб із СС-патологіями, а також дієво запобігають першим появам мікроальбумінурії. Тому блокатори РААС — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) — є препаратами першого вибору при лікуванні таких пацієнтів.

Для досягнення цільового рівня АТ і зниження ризику пацієнтам з АГ та ураженням нирок необхідно призначати комбіновану терапію (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Тому постає питання, яким має бути другий антигіпертензивний препарат у поєднанні з блокатором РААС.

Найбільш доцільним є поєднання блокатора РААС з антагоністом кальцію (АК) або тіазидним діуретиком. Якщо сироватковий креатинін досягає рівня 1,5 мг/дл або рШКФ <30 мл/хв/1,73 м², тіазидний діуретик замінюють петльовим. Аналіз результатів дослідження ACCOMPLISH показав, що комбінація іАПФ з АК є ефективнішою, ніж із тіазидним діуретиком — про це йшла мова у європейських рекомендаціях з лікування АГ.

Поєднання іАПФ з амлодипіном є пріоритетним у лікуванні хворих на АГ із високим ризиком, зокрема з ураженням нирок, оскільки здатне більшою мірою уповільнювати прогресування зниження функції нирок в осіб із АГ групи високого ризику, включно з ЦД і діабетичною нефропатією, ніж комбінація блокатора РААС/гідрохлоротіазиду.

Вивченню ефективності та безпеки фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну присвячене спеціальне відкрите проспективне багатоцентрове

дослідження RAMONA, в якому брали участь хворі на АГ. Дослідники аналізували різні фіксовані дози даної комбінації у пацієнтів з АГ, які раніше отримували терапію, але не досягли цільового рівня АТ (n=6423). Первинною кінцевою точкою була оцінка ефективності фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну протягом чотирьох місяців лікування, вторинною — аналіз впливу лікування на метаболічні показники та комплаєнс пацієнтів. Загалом у RAMONA було включено 9169 хворих; 6423 пацієнти відповідали протоколу, зокрема 194 особи із хронічною нирковою недостатністю.

При лікуванні фіксованою комбінацією раміприлу та амлодипіну вже через чотири тижні було відзначено достовірне (p<0,0001) зниження АТ (систолічного [САТ] — із 158,04 до 138,77 мм рт. ст. і діастолічного [ДАТ] — із 90,46 до 82,12 мм рт. ст.) (рис. 1). За період подальшого спостереження АТ продовжував зменшуватися, і наприкінці дослідження (чотири місяці терапії) середні САТ і ДАТ становили 130,40 та 78,59 мм рт. ст. відповідно. Загалом за час спостереження САТ знизився у середньому на -28 мм рт. ст., ДАТ — на -12 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) також достовірно (p<0,0001) зменшилася з 77,94 уд./хв на початку дослідження до 72,48 уд./хв після чотирьох місяців.

Лікування у даній підгрупі хворих супроводжувалося низкою позитивних ефектів на метаболічні параметри. Стосовно ліпідного обміну відзначено достовірне (p<0,0001) зниження рівня загального холестерину з 5,30 до 5,10 ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності з 3,13 до 2,98 ммоль/л і достовірне (p<0,01) підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності з 1,32 до 1,46 ммоль/л. Також привернуло увагу достовірне (p<0,0001) зниження рівня сечової кислоти (СК) — із 360,20 до 349,70 мкмоль/л — на початку та в кінці лікування відповідно (рис. 2).

Як відомо, у хворих на АГ часто відзначається гіперурикемія, яка корелює зі зниженням ниркового кровотоку і нефросклерозом. Окрім того, доведено, що гіперурикемія пов'язана з підвищеним ризиком СС-захворюваності та смертності. Тому виявлена здатність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну знижувати рівень СК є показовим додатковим механізмом протективної дії препарату.

На додачу, вкрай важливим для хворих на АГ із ХХН є достовірне поліпшення ниркової функції у разі приймання фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну, виявлене в дослідженні RAMONA. Так, рШКФ достовірно (p<0,05) збільшилася з 46,30 до 49,00 мл/хв/1,73 м² лише за чотири місяці лікування (рис. 2).

Таким чином, у випробуванні RAMONA в підгрупі хворих на АГ і ХХН застосування фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну для нормалізації підвищеного АТ за неефективності попередньої тривалої гіпотензивної терапії виявилось дієвим. Було відзначено суттєве зниження рівнів САТ і ДАТ, а також значне збільшення кількості пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ. Лікування добре переносилося хворими та супроводжувалося зниженням метаболічних факторів ризику (показників ліпідного, вуглеводного і пуринового обміну). Терапія сприяла збільшенню рШКФ вже через чотири місяці.

Варто також зауважити, що ризик розвитку і прогресування ХХН значно підвищується при поєднанні АГ із ЦД. При призначенні фармакотерапії перевагу слід надавати блокаторам РААС — іАПФ або БРА, особливо за наявності протеїнурії або мікроальбумінурії (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

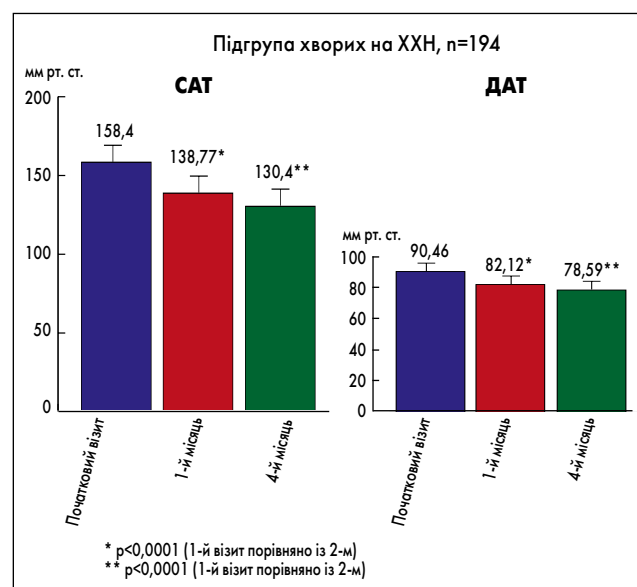


Рис. 1. Зниження САТ і ДАТ через 4 місяці лікування фіксованою комбінацією раміприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ і ХХН, які не досягли цільового рівня АТ за попередньої терапії у межах дослідження RAMONA

Довідка «ЗУ»

Ураження нирок при АГ має повільно прогресивний перебіг з переходом у ТНН. Поєднання АГ та ХХН є вкрай несприятливим, адже зниження ШКФ являє собою фактор ризику прогресування ХХН та СС-смертності. Своєчасне лікування АГ поліпшує прогноз ХХН та знижує ризик СС-подій.

Згідно з сучасними рекомендаціями, у пацієнтів з АГ препаратами першого вибору є блокатори РААС, зокрема іАПФ **раміприл**. Ефективність раміприлу доведено на всіх етапах СС-континууму: при АГ, АГ і гіпертрофії ЛШ, ішемічній хворобі серця, ІМ, ЦД, хронічних СН і нирковій недостатності, протеїнурії. В осіб з АГ та різними супутніми факторами ризику приймання препарату асоціювалося зі зниженням ризику СС-ускладнень та смерті. Також у хворих на недіабетичні форми ХХН вірогідність розвитку ТНН або значного зниження ШКФ зменшувалася.

У пацієнтів, що потребують комбінованої терапії, ефективність продемонструвала, зокрема, фіксована комбінація **раміприлу з амлодипіном**. На фармацевтичному ринку України вона представлена препаратом **Хартил® АМ** виробництва компанії «ЕГІС». Хартил АМ випускається у чотирьох варіантах поєднання доз раміприлу/амлодипіну: 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг та 10/10 мг, що дозволяє максимально індивідуалізувати лікування. Така фіксована комбінація чинить потужний антигіпертензивний ефект, добре переноситься пацієнтами, дозволяє ефективно контролювати АТ, а також забезпечує позитивну нефропротективну дію.

Доведено і користь АК, особливо у поєднанні з блокатором РААС. За наявними даними, фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну є варіантом першого вибору для лікування хворих на АГ та ЦД із/без ХХН.

У дослідженні RAMONA також взяли участь 1276 пацієнтів із ЦД. У групі хворих на ЦД теж спостерігалось значне зниження рівнів САТ і ДАТ. За результатами лікування, до кінця періоду спостереження (чотири місяці) цільове значення АТ мали 69,8% хворих на ЦД і АГ (первинна кінцева точка). Слід зазначити, що лише 37,5% хворих потребували призначення максимальної дози (10/10 мг) фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну на 3-му візиті. Зниження АТ також супроводжувалося зменшенням ЧСС із 78,0±8,47 уд./хв (1-й візит) до 72,9±6,02 уд./хв (3-й візит). Лікування добре переносилося пацієнтами, до того ж спостерігалось

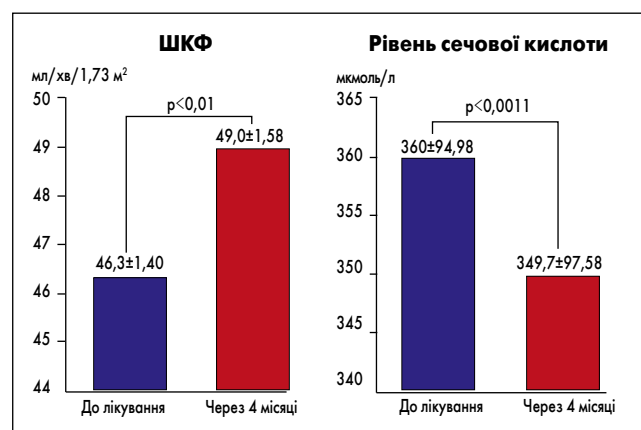


Рис. 2. Зміна ШКФ та СК через 4 місяці лікування фіксованою комбінацією раміприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ і ХХН у межах дослідження RAMONA

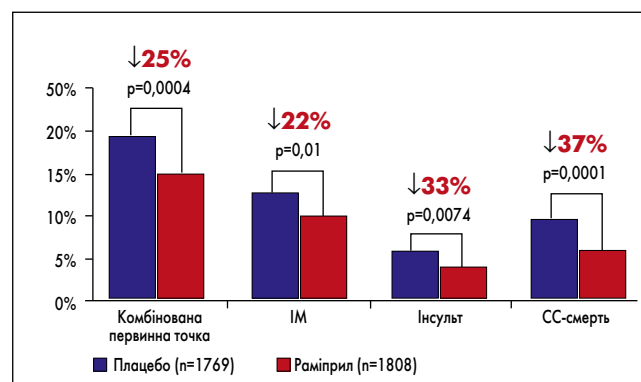


Рис. 3. Дослідження MICRO-HOPE: зниження відносного ризику первинної кінцевої точки та її компонентів при лікуванні раміприлом порівняно із плацебо

зменшення виразності метаболічних факторів ризику (поліпшення показників ліпідного, вуглеводного і пуринового обмінів). Терапія сприяла збільшенню рШКФ вже через чотири місяці.

Варто підкреслити, що унікальні властивості фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну, виявлені у процесі лікування хворих на ХХН та/або ЦД, багато в чому зумовлені наявністю в його складі іАПФ раміприлу. Препарат можна вважати еталонним у веденні пацієнтів групи високого ризику, зокрема із ЦД.

Доказова база раміприлу щодо зниження смертності та частоти кардіоваскулярних і ниркових ускладнень у хворих на ЦД величезна і включає, зокрема, дослідження MICRO HOPE. До нього загалом було залучено 3577 осіб віком ≥55 років із ЦД, СС-захворюваннями або ще принаймні одним фактором ризику. Згідно з отриманими даними, при застосуванні раміприлу порівняно із плацебо було встановлене достовірне зниження відносного ризику досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (на 25%), зменшення ймовірності розвитку ІМ на 22%, інсульту – на 33% і СС-смерті – на 37% (рис. 3).

Підсумовуючи вищевикладене, слід зауважити, що результати дослідження RAMONA підтвердили ефективність застосування різних доз фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну в лікуванні пацієнтів із ЦД, які не досягли цільового значення АТ на попередній терапії. Ефект препарату не залежав від наявності СС-патологій в анамнезі, АГ або мікроальбумінурії, терапії інсуліном або пероральними цукрознижувальними засобами, типу ЦД.

Таким чином, фіксована комбінація раміприлу та амлодипіну заслуговує на особливу увагу, оскільки у хворих на АГ із ХХН та/або ЦД доведено її високу антигіпертензивну ефективність, добру переносимість, позитивний вплив на ліпідний, вуглеводний і пуринових обмін, а також нефропротективні властивості. Широке застосування такого поєднання препаратів дозволить поліпшити контроль АТ та знизити частоту кардіоваскулярних і ниркових ускладнень у даній популяції пацієнтів.

Підготувала **Олена Коробка**

Список літератури знаходиться в редакції



Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень*

Хартил®

РАМІПРИЛ

Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

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

Хартил® АМ. Показання: лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

*Інструкція для медичного застосування.
**Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

Лікування артеріальної гіпертензії: перевірені кроки та голос сучасності

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Попри зусилля фахівців із фармакології та клінічної медицини в цьому напрямку, АГ й надалі важко піддається раціональному контролю. Основними причинами недостатньої ефективності лікування на сьогодні є інертність лікарів, низький комплаєнс пацієнтів, труднощі стратегії ведення осіб з АГ, соціально-економічні умови тощо. На ХХІ Національному конгресі кардіологів України, який пройшов у вересні 2020 року онлайн, даній проблематиці присвятила свою доповідь доцентка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), к. мед. н. Ірина Володимирівна Давидова.

Поліморбідність у хворих на АГ

Однією з найбільш характерних особливостей перебігу АГ в осіб старших вікових груп є поліморбідність. Одночасна наявність декількох захворювань змінює загальну клінічну картину патологічного процесу, що ускладнює діагностику і вибір оптимальних шляхів лікування (Долженко та співавт., 2000). До найпоширеніших кардіальних коморбідних станів відносяться ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічна серцева недостатність (ХСН). Рідше зустрічаються некардіальні, як-то хронічна хвороба нирок, інсуліти, анемії та інфекційні захворювання.

Багатогранність таких хворих і вплив деяких препаратів на кардіальні й некардіальні ураження змушують шукати нові методи терапії. Часто необхідно застосовувати високі дози препарату або ж призначати велику кількість ліків (зокрема із приводу коморбідності), що призводить до зниження комплаєнсу хворих і збільшення побічних ефектів.

За словами лекторки, при первинному виборі для уникнення поліпрагмазії препарат повинен:

- мати доказову базу і максимально широкий органопротекторний потенціал;
- покращувати серцево-судинний прогноз і знижувати симптоматику;
- застосовуватися при широкому спектрі ССЗ;
- добре переноситися та асоціюватися з найнижчим ризиком взаємодії ліків.

Вплив нестероїдних протизапальних препаратів

За статистичними даними, одним із найпоширеніших некардіологічних коморбідних станів у літніх осіб є остеоартроз, що діагностується з такою ж частотою, як АГ і ІХС (Alimento et al., 1997; Hernandez et al., 2000). Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — найчастіше застосовувана клініко-фармакологічна група, що становить понад 29% від усіх ліків у світі та є лідером за частотою побічних ефектів. У 67% амбулаторних пацієнтів перебіг АГ і ХСН ускладнений саме через НПЗП, оскільки їхнє використання пов'язане з підвищенням артеріального тиску (АТ) та несприятливим впливом на серцево-судинну систему, особливо за тривалого лікування.

Крім того, класичні НПЗП знижують ефективність гіпотензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β-блокаторами та діуретиками. Через це у 46% хворих, що отримують НПЗП та антигіпертензивні засоби, виявляють посилення набряків, ослаблення контролю АТ тощо (Хуцшвілі, Батурич, 2008). До основних побічних ефектів НПЗП належать гастроінтестинальні (52%), алергічні (30%) та кардіоваскулярні (7%).

Механізм дії НПЗП щодо підвищення АТ наступний: приймання НПЗП → блокада синтезу простагландину (E2) + простагліліну →

звуження судин → погіршення ниркового кровотоку + розвиток ішемічних змін у нирках + зниження клубочкової фільтрації + зменшення діурезу → порушення водно-електролітного обміну: затримка води, набряки, гіпернатріємія, гіперкаліємія, підвищення АТ.

Крім того, НПЗП чинять нефротоксичний ефект, тобто мають прямий вплив на паренхіму нирок, викликаючи інтерстиціальний нефрит, при цьому включаються «ніркові» механізми підвищення АТ (Бродська, 2009).

Стратегія лікування АГ

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018), стратегія фармакотерапії АГ передбачає три кроки:

1. Лікування слід починати з подвійної фіксованої комбінації в одній таблетці: іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) + блокатори кальцієвих каналів (БКК) або тіазидні/тіазидоподібні діуретики.

2. На другому етапі рекомендоване застосування потрібної комбінації в максимально переносимих дозах вищезгаданих лікувальних засобів в одній таблетці.

3. Якщо розвинулася резистентна АГ (офісний та 24-годинний амбулаторний АТ лишаються вищими за цільовий незважаючи на використання потрібної фіксованої комбінації), потрібно додати спіронолактон (25-50 мг) / еплеренон (12,5-50 мг) або інший діуретик, α-/β-блокатор.

Цей алгоритм так само підходить для пацієнтів з АГ і пов'язаними з нею ураженнями органів-мішеней, цереброваскулярними патологіями, цукровим діабетом або захворюванням периферичних артерій.

Якому антигіпертензивному препарату слід віддати перевагу?

Усі НПЗП мають високий ступінь спорідненості до білків плазми крові (99%). Витіснення НПЗП зі зв'язку з білками збільшує концентрацію фармакологічно активної вільної фракції та підвищує токсичні ефекти препаратів (de Groote et al., 2000). Ліки, що демонструють низьку спорідненість із білками плазми крові, залишають «вакантне місце» для НПЗП (Метелиця, 2002).

Отже, в такій ситуації молекулою вибору є лізиноприл, що має низьку перевагу відносно інших іАПФ:

- препарат не метаболізується в організмі, а повністю виводиться нирками в незміненому вигляді, тому є безпечнішим, ніж інші іАПФ, в осіб із тяжким ураженням печінки;
- завдяки гідрофільним властивостям лізиноприл незначною мірою зв'язується з білками (5-10%) плазми крові, тож його фармакокінетика суттєво не змінюється у хворих на гіпотензією, а також при спільному призначенні з препаратами, здатними витіснити інші зі зв'язку з білками плазми;
- переважна більшість іАПФ II і III покоління є проліками, тоді як лізиноприл — активна речовина, якій не потрібна конкурентна із НПЗП метаболічна активація в печінці.

У порівняльному дослідженні TROPHY вивчали ефективність 12-тижневого лікування лізиноприлом та гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) у пацієнтів з АГ і надлишковою масою тіла. За допомогою добового моніторингу АТ було показано достатній гіпотензивний ефект у разі призначення обох препаратів, проте лізиноприл порівняно з діуретиком краще знижував рівень діастолічного АТ ($p < 0,05$). Крім того, при лікуванні лізиноприлом потреба титрувати дозу виникала рідше, ніж діуретиком.



І.В. Давидова

Ірина Володимирівна підкреслила сприятливий профіль безпеки лізиноприлу при застосуванні з будь-якими іншими лікарськими засобами. Так, у лізиноприлу немає етапу біотрансформації, тому для нього характерні:

1. Відсутність взаємодії з дигоксином, ГХТЗ, ловастатином, правастатином, фенофібратом та ін.
2. Відсутність харчової взаємодії.

У деяких європейських країнах, як-то Велика Британія, Іспанія, Бельгія, лізиноприл затверджений для лікування діабетичної нефропатії, а в Португалії, Мексиці й Новій Зеландії — діабетичної ретинопатії (Mehlsen et al., 2011).

Одним із добре вивчених у багатоцентричних дослідженнях БКК при різних патологіях є амлодипін. Доказова база препарату представлена дослідженнями за участю різних категорій пацієнтів, як-то ALLHAT, CAMELOT, PREVENT, ASCOT-BPLA/CAFE. За наявними даними, амлодипін не лише сприяє запобіганню основних СС-ускладнень, але й знижує ризик смерті від усіх причин.

Комбінована гіпотензивна терапія

На даний час вже не викликає сумніву, що для ефективного ведення осіб з АГ необхідне комбіноване гіпотензивне лікування. Серед 18 652 пацієнтів з АГ лише у 30% дієвою є монотерапія, у 40% — два та у 30% — більш ніж три препарати (Thoenes et al., 2010). Одним з оптимальних варіантів стартового лікування є призначення комбінації іАПФ та БКК.

Комбіпріл-КВ (АТ «Київський вітамінний завод») — препарат, що містить поєднання амлодипіну й лізиноприлу. До основних переваг цього лікарського засобу відносять:

- ефективний контроль АТ протягом доби;
- можливість та доцільність застосування при ІХС і ХСН;
- вплив на різні патогенетичні механізми гіпертензії;
- виразна органопротекція;
- приймання один раз на добу.

До недоліків препарату можна віднести набряки нижніх кінцівок у пацієнтів за рахунок амлодипіну, але завдяки іАПФ вони значно рідше виникають порівняно з монотерапією БКК. До того ж, якщо замінити БКК на діуретик, вдасться отримати бажаний результат без побічних ефектів.

V.M. Musini et al. (2014) проаналізували більш ніж 60 рандомізованих випробувань (11 282 хворих, середній вік — 55 років, початковий АТ — 158/99 мм рт. ст.). Дослідники виявили, що адекватного зниження АТ було досягнуто при використанні ГХТЗ, хлорталідоно та індапаміду. Але ГХТЗ виявився найефективнішим серед інших діуретиків.

Спікерка звернула увагу аудиторії на вітчизняний комбінований препарат **Лізопрес** (АТ «Київський вітамінний завод»), до складу якого входять ГХТЗ у дозі 12,5 мг та іАПФ лізиноприл в оптимальних дозуваннях — 10 або 20 мг. Лізопрес вирізняється з-поміж інших препаратів цього класу певними властивостями, що зумовлюють його особливі сприятливі клінічні ефекти. Насамперед це відбувається завдяки ГХТЗ, який не асоційований із небажаними явищами у вигляді набряків. Крім того, різні варіанти дозування та вдале співвідношення ціна/якість суттєво впливають на комплаєнс пацієнта.

Завдяки препарату Лізопрес доступне лікування хворих на АГ з будь-якою коморбідністю за мінімального ризику побічних ефектів та небажаних взаємодій ліків.

Підготував **Денис Серебрянський**



ЧИ ВАРТО ТЕРПІТИ ПОСТІЙНИЙ ТИСК...

ЛІЗОПРЕС – КОМБІНАЦІЯ ЛІЗИНОПРИЛУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ

Переваги для практичного застосування:

- у комбінації набагато вище прихильність!
- дана комбінація є раціональною² (знижуються поб. ефекти обох компонентів)
- лізиноприл не вимагає метаболізму¹ (активний компонент)
- легкість підбору лікувальної дози у пацієнта
- доступність тривалої терапії

Лізопрес 10
Комбінація лізиноприлу і гідрохлоротіазиду
30 таблеток

Лізопрес 20
Комбінація лізиноприлу і гідрохлоротіазиду
30 таблеток

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Нужно ли отказываться от «старых» ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в пользу «новых»? А.Д. Радченко.
2. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease // Amer. J. Kidney Disease – 2007 – Vol. 49 (Suppl.) – P. 1-180.
Standards of Medical Care in Diabetes – 2006 American Diabetes Association // Diabetes Care – 2006 – Vol. 29 (Suppl. 1) – P. 4-42.

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України №04/9533/01/01, №04/9533/01/02 від 06.03.2020.

ЕКГ-діагностика інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності: 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.Й. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності».

Електрокардіографічна (ЕКГ) діагностика вогнищевих уражень міокарда може суттєво ускладнюватися при їхньому поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності (ПВШП), зокрема, за раптової появи внутрішньошлуночкових блоkad у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) або у разі виникнення ІМ на тлі хронічних ПВШП. Загалом у пацієнтів з ГІМ з елевациєю сегмента ST блокади ніжок виникають у 2-5% випадків (Antman, 2005; Bayes de Luna, 2010). Наголосимо, що причиною раптового виникнення ПВШП найчастіше є саме ГІМ. Водночас поступове формування ПВШП може відбуватися на тлі хронічних фібротичних змін міокарда ішемічного або неішемічного походження. У таких пацієнтів визначити час виникнення порушень провідності можливо лише орієнтовно на підставі ретроспективного аналізу серії ЕКГ (Бобров, Тхор, 2005). Таким чином, при розвитку вогнищевих уражень його ЕКГ-ознаки нашаровуються на графіку внутрішньошлуночкової блокади.

Виникнення ПВШП частіше ускладнює перебіг ІМ передньої локалізації, що пов'язано із залученням у процес міжшлуночкової перегородки (Cortadellas et al., 1990). У пацієнтів із ГІМ з елевациєю сегмента ST і блокадами ніжок пучка Гіса спостерігаються тяжчий перебіг хвороби та вища летальність порівняно із хворими з ГІМ без ПВШП (Cortadellas et al., 1990; Сиркін, 1991; Antman, 2005).

Варіанти ПВШП у пацієнтів з ІМ

При розвитку ІМ виділяють такі варіанти ПВШП:

- блокада одного або декількох розгалужень пучка Гіса;
- періінфарктна блокада;
- інтраінфарктна блокада;
- арборизаційна блокада;
- фокальна ішемічна блокада.

Внутрішньошлуночкові блокади ускладнюють розпізнавання ІМ. З одного боку, при ПВШП можливе маскування ознак ІМ графікою блокади ніжки пучка Гіса, з іншого — імітація ІМ з формуванням патологічного зубця Q. При цьому ПВШП настільки змінюють перебіг електричних процесів у шлуночках, що вторинні зміни сегмента ST і зубця T, які зазвичай відображають динаміку ГІМ, втрачають своє діагностичне значення. Найбільші труднощі в діагностиці ГІМ створює блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), що пов'язано зі зміною напрямку деполяризації міжшлуночкової перегородки зі значним запізненням збудження вільної стінки лівого шлуночка (ЛШ).

Водночас блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) переважно не створює значних перешкод для діагностики ГІМ, оскільки в пацієнтів деполяризація міжшлуночкової перегородки відбувається своєчасно, спрямована вправо і вперед, як у нормі, а процес формування перших 0,04-0,06 с комплексу QRS не змінюється. Отже, при ГІМ із блокадою ПНПГ немає перешкод появи патологічного зубця Q у початковій частині комплексу QRS. На ЕКГ одночасно реєструються ознаки блокади ПНПГ та ІМ (Сиркін, 1991).

ІМ у поєднанні з блокадою ЛНПГ

Блокада ЛНПГ може передувати ІМ або виникати на тлі ІМ. Причиною появи блокади ЛНПГ на тлі ГІМ є локалізоване ураження дистального відділу стовбура пучка

Гіса або поширений ІМ із залученням кінцевих розгалужень системи Гіса — Пуркінє. При цьому фонова блокада ЛНПГ, яка передувала ГІМ, частіше є наслідком фіброзу провідної системи в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, гіпертрофією ЛШ або вадами серця.

З огляду на те, що вперше виявлена блокада ЛНПГ розглядається як еквівалент гострого коронарного синдрому з елевациєю сегмента ST (абсолютне показання для негайної реваскуляризації), діагностика ІМ за наявності повної блокади ЛНПГ має особливо важливе значення (Jain et al., 2011; ACCF/AHA, 2013; Qiangjun et al., 2013; ESC, 2017). Для успішної діагностики вогнищевих змін міокарда у поєднанні з блокадою ЛНПГ необхідно чітко уявляти графіку шлуночкового комплексу в різних відведеннях ЕКГ у пацієнтів із блокадою ЛНПГ без ІМ. Коли блокада ЛНПГ поєднується з ГІМ, порушення напрямку деполяризації внаслідок блокади ніжки накладаються на зміни, зумовлені вогнищем некрозу в міокарді (Орлов, 2003).

Про ІМ передньо-перегородкової локалізації у поєднанні з блокадою ЛНПГ свідчить поява зубця q або його еквівалентів — ранньої зазубрини на висхідній частині зубця R або графіки rsR' у відведеннях V₅, V₆, I, aVL, тоді як при блокаді ЛНПГ зубець q у даних відведеннях не реєструється. Це зумовлено тим, що некротизована міжшлуночкова перегородка не створює електрорушійної сили. Отже, деполяризація міокарда починається зі збудження правого шлуночка, вектор якого спрямований у протилежний бік від лівих грудних відведень. Невеликий зубець q у лівих грудних відведеннях може бути єдиною ознакою ІМ міжшлуночкової перегородки в поєднанні з блокадою ЛНПГ (Орлов, 2003).

При передньобічному ІМ і блокаді ЛНПГ еквівалентом патологічного зубця Q у відведеннях V₅, V₆, I, aVL може бути виразна зазубреність комплексу QRS, його деформація у низхідній частині, а також суттєве зниження амплітуди зубця R у цих відведеннях. У лівих грудних відведеннях інколи реєструється також шлуночковий комплекс типу RS із широким, глибоким зубцем S, що пов'язано з відсутністю впливу бічної стінки на загальний вектор збудження ЛШ (Гришкін, Журавльова, 2008).

При поширеному ІМ передньої стінки ЛШ із блокадою ЛНПГ комплекс QRS може мати форму QS у відведеннях V₁-V₆. Така графіка зумовлена випадінням із сумарного вектора збудження ЛШ не лише впливу міжшлуночкової перегородки, але й усієї передньої стінки. У підсумку, сумарний вектор збудження відображає деполяризацію правого шлуночка і неуразжені задньої стінки ЛШ. Ознаками ІМ передньої стінки

ЛШ може бути також W-подібна форма комплексу QRS у відведеннях V₃-V₄, відсутність зростання амплітуди зубця R або його регрес від V₁ до V₄, а також графіка QS від V₁ до V₄ або навіть до V₅-V₆. При блокаді ЛНПГ комплекс QS зазвичай спостерігається лише у відведеннях V₁-V₃.

У подібній ситуації важливе диференціально-діагностичне значення має графіка комплексу QRS у тому грудному відведенні, де вперше з'являється зубець r, частіше це V₄. При блокаді ЛНПГ без ІМ у цьому відведенні реєструється графіка rS або RS, а при вогнищевих змінах міокарда передньої стінки ЛШ — qrS або QR. Про поширене ураження передньобічної стінки ЛШ також свідчать значне зниження амплітуди широкого зубця R у відведеннях V₅-V₆, виразна зазубреність у них комплексу QRS, зменшення амплітуди негативної фази комплексу QRS у V₁-V₃, поява зубця r або збільшення в динаміці його амплітуди у відведеннях V₁-V₂ (Сиркін, 1991; Орлов, 2003).

Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, не характерні для блокади ЛНПГ, також повинні бути розцінені як ознака можливих вогнищевих змін. Зокрема, позитивні зубці T у відведеннях V₅-V₆, I, aVL та/або підйом сегмента ST у цих же відведеннях вказують на ураження передньої стінки ЛШ (рис. 1) (Орлов, 2003).

Куполоподібний підйом сегмента ST із випуклістю догори у відведеннях V₁-V₃, особливо на 5 мм і вище над ізолінією, реєструється при ІМ передньоперегородкової ділянки ЛШ у гострій стадії. Для ІМ передньої стінки ЛШ характерна поява негативних або двофазних (+/-) зубців T у відведеннях V₁-V₄ (рис. 2), тоді як при блокаді ЛНПГ без ІМ у них реєструються позитивні зубці T. Вказані зміни ЕКГ можуть спостерігатися як при гострому ІМ, так і в рубцевій стадії. З огляду на це, визначити давність ІМ можна лише орієнтовно при аналізі ЕКГ у динаміці з обов'язковим урахуванням лабораторних показників та клінічних виявів ішемії міокарда (Сиркін, 1991).

ЕКГ-діагностика нижнього (задньодіафрагмального) ІМ за наявності блокади ЛНПГ ще складніша через можливість нівелювання ознак ІМ. Вектор деполяризації міжшлуночкової перегородки, спрямований уліво і вниз, може формувати в нижніх відведеннях зубець r або R, тим самим частково або повністю нівелюючи ознаки ГІМ нижньої стінки ЛШ (Гришкін, Журавльова, 2008).

Якщо при ІМ нижньої локалізації зона некрозу поширюється на міжшлуночкову перегородку, рух хвилі деполяризації вниз не відбувається, і у відведеннях II, III, aVF формується зубець q або Q. Наголосимо, що шлуночкові комплекси QS часто реєструються при ІМ нижньої локалізації



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

не лише у відведеннях III, aVF, але й у II (Сиркін, 1991). Досить рідко при повній блокаді ЛНПГ без ІМ у відведеннях II, III і aVF домінує зубець R. При ГІМ нижньої стінки ЛШ зубцю R у даних відведеннях обов'язково передують зубець q, або з'являється раннє розщеплення комплексу QRS на висхідній частині зубця R; можлива також поява в динаміці термінального зубця S у цих відведеннях (Сиркін, 1991).

Графіка шлуночкового комплексу RSR' у відведеннях II, III, aVF також може бути віддзеркаленням вогнищевих змін у нижній стінці ЛШ. На ІМ нижньої стінки вказують і зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у відведеннях II, III, aVF, такі як елевация сегмента ST із випуклістю догори, депресія сегмента ST, негативні зубці T за наявності комплексу QS у цих відведеннях (рис. 3) (Гришкін, Журавльова, 2008). Ці зміни не є характерними для блокади ЛНПГ без ІМ.

Більшість ЕКГ-змін, що виникають при поєднанні ІМ та повної блокади ЛНПГ, характеризуються високою специфічністю, але низькою чутливістю (Jain et al., 2011; Qiangjun et al., 2013). За даними Е.В. Sgarbossa et al. (1996), найбільшу специфічність (понад 90%) мають три ЕКГ-критерії (рис. 4):

- конкордантна до основного зубця комплексу QRS елевация сегмента ST ≥ 1 мм хоча б в одному відведенні;
- конкордантна до основного зубця комплексу QRS депресія сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях V₁, V₂, V₃;
- дискордантна до основного зубця комплексу QRS елевация сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні.

На підставі аналізу вказаних критеріїв було створено бальну систему діагностики ГІМ за Sgarbossa (таблиця). Наявність першого або другого критеріїв характеризується високою специфічністю, але низькою чутливістю в діагностиці ГІМ. Водночас, якщо наявний лише третій із вказаних критеріїв, для подальшого діагностичного пошуку можна оцінити показник ST/R(S) — відношення амплітуди елевції або депресії сегмента ST, виміряної в точці J, до амплітуди зубця R або S (модифікований критерій Sgarbossa — Smith) (рис. 5). Показник ST/R(S) $\geq 0,25$ виявився більш чутливим, ніж дискордантна елевация сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні (58 vs 30%).

Проте даний критерій не слід застосовувати у пацієнтів з виразною тахікардією, набряком легень, артеріальною гіпертензією, оскільки ці стани можуть викликати хибну елевацию сегмента ST (Smith et al., 2012).

Таблиця. Бальна система оцінювання критеріїв Sgarbossa у діагностиці ІМ

Критерії	Бали
Конкордантна до основного зубця шлуночкового комплексу елевация сегмента ST ≥ 1 мм хоча б в одному відведенні	5
Дискордантна до основного зубця шлуночкового комплексу елевация сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні	3
Конкордантна до основного зубця шлуночкового комплексу депресія сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях V ₁ , V ₂ , V ₃	2

Примітка: Адаптовано за Е.В. Sgarbossa et al., 1996.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

У даних ситуаціях остаточну оцінку ЕКГ здійснюють після стабілізації стану хворого.

Повна блокада ЛНПГ на тлі гострої серцевої недостатності свідчить про ймовірну гостру коронарну оклюзію і розглядається як достатня підстава для проведення коронарографії та реваскуляризації. Водночас при збереженні стабільної гемодинаміки критерії Sgarbossa можуть мати самостійне значення при визначенні подальшої тактики ведення хворих. Якщо кількість балів становить ≥ 3 , показано коронарографію. При нижчому показнику враховують відношення ST/R(S), що дає можливість ідентифікувати пацієнтів із максимальною користю негайної реперфузійної терапії. Якщо немає жодного із вказаних критеріїв, діагноз гострої коронарної оклюзії не вважають обґрунтованим. У таких хворих рекомендовано оцінити ЕКГ і міокардіальні ферменти в динаміці та виконати приліжкову ехокардіографію (Qiangjun et al., 2013).

Зазначимо, що наведені критерії діагностики ГІМ можна також використовувати у пацієнтів із постійною правошлуночковою електрокардіостимуляцією (на ЕКГ графіка блокади ЛНПГ), правошлуночковим ідіовентрикулярним ритмом та передчасним збудженням шлуночків через правобічний додатковий шлях.

Певні труднощі діагностики вогнищевих змін у ЛШ можуть виникати також при блокадах гілок ЛНПГ.

ІМ у поєднанні з блокадою передньої гілки ЛНПГ

Блокада передньої гілки ЛНПГ у відведеннях I, aVL формує графіку qR, що інколи імітує вогнищеві зміни в базальних відділах бічної стінки ЛШ, але тривалість зубця q у цих відведеннях зазвичай не перевищує 0,03 с. У відведеннях V₁-V₃ при блокаді передньої гілки ЛНПГ може реєструватися графіка qrS або QS, що пояснюється зміною послідовності деполаризації міжшлуночковою перегородкою. При зсуві електродів відведень V₁-V₃ нижче від звичайного рівня зубець q у них не реєструється, а графіка qrS або QS трансформується у rS (Гришкін, Журавльова, 2008).

При передньоперегородково-верхівковому ІМ і блокаді передньої гілки ЛНПГ характерні для ІМ зміни реєструються у відведеннях V₁-V₄, а електрична вісь серця відхилена вліво (кут $\alpha \leq -30^\circ$) із графікою шлуночкового комплексу у відведеннях I, aVL за типом qR (рис. 6).

Поширений передній ІМ у поєднанні з блокадою передньої гілки ЛНПГ призводить до появи графіки QS у відведеннях V₁-V₆, а в I, aVL термінальний зубець r може бути слабко виражений, або взагалі формується комплекс QS. У нижніх відведеннях реєструється шлуночковий комплекс типу rS.

Утім блокада передньої гілки ЛНПГ у поєднанні з передньоперегородково-верхівковим ІМ може призводити до нівелювання типових для інфаркту змін комплексу QRS у правих грудних відведеннях. Напрямок початкового вектора комплексу QRS вниз і вправо інколи відображається появою невеликого зубця r у відведеннях V₁-V₃ із формуванням у них графіки rS замість QS. У цьому випадку зменшення грудних електродів угору допомагає виявити ознаки передньоперегородкового ІМ: зубець r у цих відведеннях зникає, та зберігаються характерні для ІМ зміни сегмента ST і зубця T (Гришкін, Журавльова, 2008).

При поєднанні нижнього ІМ і блокади передньої гілки ЛНПГ комплекс QRS у нижніх відведеннях може мати форму QS, qrS або rsr'S'. Для диференціальної діагностики блокади передньої гілки ЛНПГ без ІМ, ІМ нижньої стінки та їхнього поєднання важливе значення має графіка шлуночкового комплексу в II відведенні. При блокаді передньої гілки у II відведенні реєструється графіка rS, при ІМ нижньої стінки — QS або Qr/QR, а при поєднанні цих двох порушень — qrS чи QS

із деформацією початкової частини шлуночкового комплексу (Орлов, 2003).

Інколи блокада передньої гілки ЛНПГ маскує картину нижнього ІМ, створюючи початковий (перші 0,02 с комплексу QRS) вектор, спрямований униз і вправо, з проєкцією на позитивний бік відведень II, III, aVF. У них замість комплексів QS або QR реєструється графіка rS, при цьому $r_{III} > r_{aVF} > r_{II}$. Можлива також поява зазубрини або деформації на низхідній частині комплексу QS у цих відведеннях (Гришкін, Журавльова, 2008).

ІМ у поєднанні з блокадою задньої гілки ЛНПГ

Блокада задньої гілки ЛНПГ формує графіку qR у відведеннях III, aVF, створюючи хибну картину нижнього ІМ. При поєднанні блокади задньої гілки ЛНПГ з нижнім ІМ у відведеннях II, III, aVF реєструється комплекс QRS із графікою Qr або QR. Водночас високі термінальні зубці R у відведеннях III, aVF при блокаді задньої гілки ЛНПГ у поєднанні з ІМ нижньої стінки можуть призводити до зменшення патологічного зубця Q. Таким чином, блокада задньої гілки ЛНПГ зменшує виразність ЕКГ-ознак глибини некротичного ураження задньої стінки ЛШ, і в підсумку ознаки ІМ стають сумнівними.

При поєднанні блокади задньої гілки ЛНПГ з передньобічним ІМ у відведеннях III, aVF може зникати характерний для цієї блокади зубець q. Комплекс QRS стає монофазним у вигляді високого зубця R. У відведеннях I, aVL формується комплекс QS, імітуючи графіку глибшого ІМ (Орлов, 2003).

ІМ у поєднанні з блокадою ПНПГ

Діагностика ІМ із зубцем Q на тлі блокади ПНПГ зазвичай нескладна. Великовогнищеві ураження призводять до зміни комплексу QRS, а дрібновогнищеві — кінцевої частини шлуночкового комплексу (Bayes de Luna, 2010).

При передньоперегородковому ІМ і блокаді ПНПГ у відведеннях V₁-V₂ замість графіки rSR' реєструється QR (рис. 7). Амплітуда зубця R у відведеннях V₁-V₂ може бути збільшеною внаслідок зменшення вектора деполаризації ЛШ. Спостерігаються також зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, зокрема, у гострій стадії Q-ІМ — елевация сегмента ST з переходом у позитивний зубець T. Водночас при не-Q-ІМ реєструють поглиблення рівнобічного («коронарного») зубця T, що не є характерним для неускладненої блокади ПНПГ (Bayes de Luna, 2010). При передньобічному ІМ у поєднанні з блокадою ПНПГ у відведеннях V₅-V₆, I, aVL реєструється патологічний зубець Q, зниженої амплітуди зубець R та підйом сегмента ST із наступною типовою ЕКГ-еволюцією гострого ІМ.

При поширеному ІМ передньої стінки ЛШ і блокаді ПНПГ патологічний зубець Q реєструється у відведеннях V₁-V₆, I, aVL із формуванням графіки QR у правих грудних відведеннях та QS у V₅-V₆, I, aVL і характерною для відповідних стадій ІМ динамікою сегмента ST і зубця T (рис. 8). При повній блокаді ПНПГ можливим є нівелювання реципрокних змін у відведеннях III і aVF.

При поєднанні нижнього ІМ із блокадою ПНПГ у відведеннях III, aVF, II реєструються патологічний зубець Q та графіка шлуночкового комплексу за типом QR, а також елевация сегмента ST (рис. 9). Реципрокні зміни з'являються у I, aVL та правих грудних відведеннях (депресія сегмента ST із випуклістю донизу та високий позитивні зубці T). ІМ у ділянці задньої стінки ЛШ із блокадою ПНПГ призводить до формування прямих ознак ІМ у відведеннях V₇-V₉, Dorsalis, S₁-S₄. У відведеннях V₁-V₂ збільшується амплітуда першого зубця R, і шлуночковий комплекс набуває графіки RSR' (реципрокні зміни). При цьому $R_{V1-V2} \geq R'_{V1-V2}$, зубець T_{V1-V2} стає позитивним, симетричним (Орлов, 2003).

При ГІМ можуть виникати також інші ПВШП. Їхня поява пов'язана з вогнищевими пошкодженнями термінальних відділів системи Гіса — Пуркінє та змінами збудження м'язових волокон в обмежених ділянках міокарда. Їх можна віднести до «неспецифічних внутрішньошлуночкових блокад».

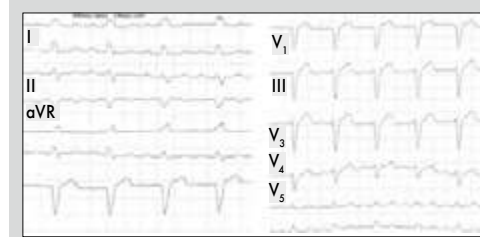


Рис. 1. Повна блокада ЛНПГ: вогнищеві зміни передньої стінки ЛШ



Рис. 2. Повна блокада ЛНПГ: ІМ передньої стінки ЛШ невизначеної давності

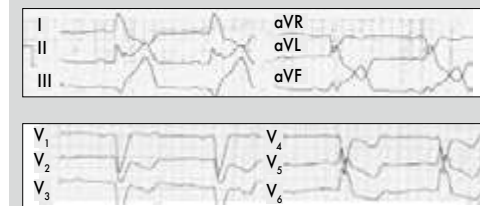


Рис. 3. Повна блокада ЛНПГ: гострий Q-ІМ нижньої стінки ЛШ



Рис. 4. Критерії діагностики ГІМ у поєднанні з блокадою ЛНПГ

Примітка: Адаптовано за E.B. Sgarbossa et al., 1996.

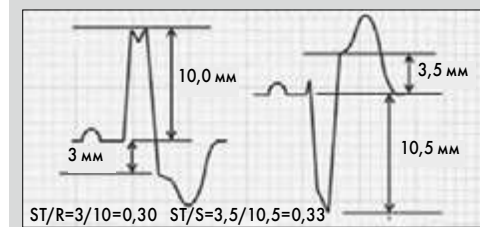


Рис. 5. Методика оцінки модифікованого критерію Sgarbossa – Smith

Примітка: Адаптовано за S.W. Smith et al., 2012.

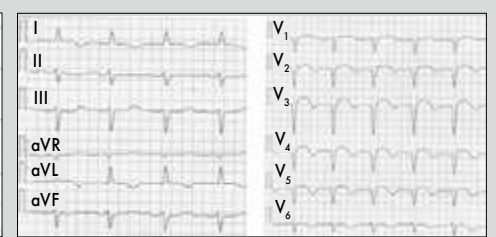


Рис. 6. Блокада передньої гілки ЛНПГ: гострий поширений Q-ІМ передньої стінки ЛШ

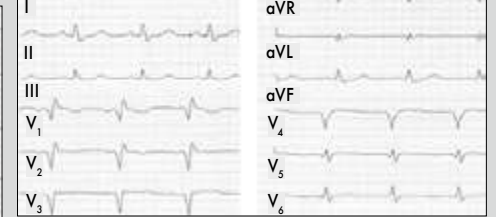


Рис. 7. Повна блокада ПНПГ: Q-ІМ передньоперегородково-верхівкової ділянки із залученням високих відділів бічної стінки ЛШ

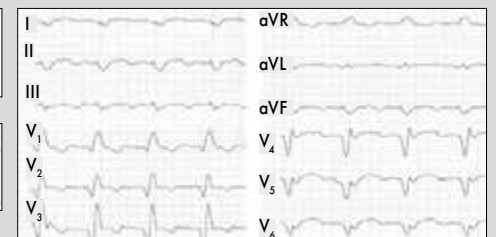


Рис. 8. Повна блокада ПНПГ: гострий поширений передній Q-ІМ



Рис. 9. Повна блокада ПНПГ: рубцеві зміни після перенесеного поширеного Q-ІМ задньої стінки ЛШ

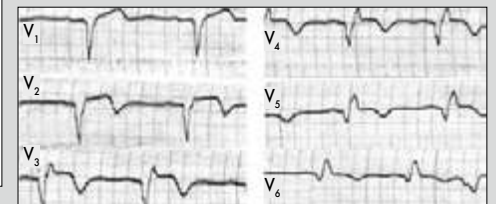


Рис. 10. Гострий поширений передній Q-ІМ ЛШ: перинфарктна блокада

Інтраінфарктна блокада виявляється зазубреністю патологічного зубця Q. Її формування пояснюють наявністю в зоні некрозу збережених м'язових волокон, які здатні збуджуватися.

Перинфарктна блокада формується внаслідок локального уповільнення збудження, що огинає ділянку некрозу. Така блокада виявляється розширенням та збільшенням амплітуди термінального зубця R у відведеннях із прямими ознаками некрозу. При цьому типові ознаки блокад ніжок пучка Гіса не реєструються. Найчастіше ця блокада спостерігається при ІМ передньої стінки ЛШ із зубцем Q і зберігається в рубцевій стадії (рис. 10).

Арборизаційна блокада пов'язана з пошкодженням при ІМ волокон Пуркінє. Вона виявляється виразною зазубреністю і зниженням амплітуди зубців комплексу QRS, а також розширенням шлуночкового комплексу до 0,12 с і більше за відсутності ознак блокади правої або лівої ніжки пучка Гіса. Це вогнищеве ураження провідності в термінальних відділах провідної системи серця з порушенням збудження міокарда в обмеженій ділянці.

Фокальна ішемічна блокада, або «гострий блок ураження», є наслідком гострого трансмурального ішемічного пошкодження. Ця блокада може спостерігатися в найгострішій стадії ІМ або при тяжкому нападі стенокардії. Її характерні риси — поява високих зубців R, збільшення часу внутрішнього відхилення, інколи розширення комплексу QRS у відведеннях зі значною елевацией сегмента ST. Це порушення провідності є тимчасовим і може бути потенційно зворотним, при своєчасному

усуненні причини гострої ішемії міокарда (Кушаковський, 2004).

Отже, блокади ніжок пучка Гіса створюють певні труднощі для діагностики ІМ. Вони можуть маскувати ознаки ІМ або імітувати його через появу патологічних зубців Q. Виразні вторинні порушення реполяризації, які спостерігаються при блокадах ніжок пучка Гіса, можуть обмежити використання змін сегмента ST і зубця T як критеріїв діагностики ІМ. Особливі труднощі створює блокада ЛНПГ. На тлі блокади ЛНПГ ознаки ІМ із зубцем Q можуть бути відсутніми або обмежуватися незначною деформацією комплексу QRS або збільшенням амплітуди окремих його зубців. Поява типових для ІМ змін сегмента ST і зубця T у відповідних відведеннях значно полегшує діагностику ГІМ. При встановленому діагнозі ІМ аналіз змін реполяризації не завжди дозволяє чітко визначити стадію процесу.

Зуважимо, що в пацієнтів з типовим ангінозним нападом і блокадою ніжки пучка Гіса на ЕКГ будь-які зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, не характерні для блокади ніжки, можуть розглядатися як критерій вогнищевих змін. ПВШП здатні повністю маскувати ознаки ІМ без зубця Q. У цьому випадку найбільше діагностичне значення має дослідження міокардіальних ферментів разом з оцінкою ЕКГ у динаміці. Поява змін ЕКГ, особливо кінцевої частини шлуночкового комплексу, зазвичай свідчить про наявність вогнищевих уражень міокарда. У всіх випадках поєднання ІМ з ПВШП при формуванні ЕКГ-висновку необхідно враховувати клінічні вияви та результати лабораторних досліджень.

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє
покращенню
**ФУНКЦІЇ
ЕНДОТЕЛІЮ²**

Сприяє
нормалізації
**ЛІПІДНОГО
ОБМІНУ¹**

Сприяє
поліпшенню
**ЕНЕРГО-
ПОСТАЧАННЯ
МІОКАРДА³**

Склад: активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. **Допоміжні речовини:** наповнювачі: кальцію карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джере-

ло інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину крові. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати

достатньою кількістю води. Добова доза становить для дорослих по 2 капсули 2–3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr. Res., 29(5): 291–297. 2. Мищенко Л.А. Роль інозина, L-аргініна, L-карнітина в кардіометаболической терапії. // Здоров'я України 21 сторіччя № 11-12 (432-433), 2018 р. С. 21. 3. Сидорова Н.Н. Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультивекторность терапии. Здоров'я України, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» № 4 (65) вересень 2019.

ТОВ Асіно Україна | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**

Порушення енергетичного обміну міокарда і мозку як спільна терапевтична мішень у пацієнтів похилого віку

Основою майже будь-якого патологічного процесу є порушення енергетичного обміну в клітині, не виняток і серцево-судинні захворювання (ССЗ). Серцева недостатність (СН) – складна патологія, для якої характерні численні системні ураження, зокрема ЦНС, адже зменшення серцевого викиду призводить до порушення перфузії головного мозку та когнітивної дисфункції. Іншими словами, чим тяжчий перебіг СН, тим глибше ушкодження функції мозку. Про модуляцію енергетичного обміну міокарда як мету лікування СН та можливості екзогенного креатинфосфату розповідає Юрій Степанович Рудик, д. мед. н., завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої» НАМН України (м. Харків).

Серце в умовах СН є своєрідним «мотором без палива». Задля розуміння цього патологічного процесу варто розібратися з механізмами енергоутворення у кардіоміоциті. На першому етапі відбуваються посилені утилізація неуглеводних субстратів та транспортування їх у мітохондрії. На другому – синтез аденозинтрифосфору (АТФ), далі енергія переноситься у місія використання, і наприкінці АТФ перетворюється на механічну енергію.

Цікаво, що при СН часто спостерігається підвищений синтез енергії, але при цьому вона не досягає місця локального використання. У кардіоміоциті 70-80% синтезованого АТФ йде на акт скорочення, 10-15% – перенесення Ca^{2+} в саркоплазматичному ретикулумі та мітохондріях для релаксації, 5-10% – процеси активного транспорту Na^+ проти градієнта концентрації через саркоплазму, а залишок – на забезпечення потреб біосинтетичних процесів, що підтримують цілісність структури клітини.

Так званий човниковий механізм транспортування енергії у кардіоміоциті полягає в тому, що молекула АТФ передає свою енергію креатину, який під дією ізоферменту креатинфосфокінази трансформується в фосфокреатин (ФКр), що мігрує до місць локальних креатинкіназних реакцій, де інші ферменти забезпечують ресинтез АТФ із ФКр та аденозиндифосфату (реакція Ломана). Креатин, що при цьому вивільняється, повертається до мітохондрії, а енергія АТФ застосовується, наприклад, для м'язового скорочення.

Таким чином, фізіологічна роль ФКр полягає в ефективному забезпеченні внутрішньоклітинного транспорту енергії від місць її утворення до використання.

У клітині майже ніколи не відбувається різкого падіння рівня АТФ. Він залишається практично незмінним як за ішемії, зокрема, з навантаженням. Однак при цьому патологічному стані значно знижується рівень ФКр, що є головним джерелом клітинної енергії (De Feyter et al., 2000).

У контексті фармакокінетики екзогенного ФКр (препарат **Неотон**) варто зазначити, що найефективнішим є внутрішньовенне (в/в) введення лікарського засобу, адже при пероральному прийманні сполука нестійка та одразу розпадається. Приблизно через хвилину спостерігається максимальна концентрація препарату, а через годину – збільшення АТФ у еритроцитах. Чому ж акцентують увагу саме на них? Бо вони є віддзеркаленням того, що відбувається у клітинах інших тканин. Швидкість поглинання ФКр еритроцитами є відносно низькою, але її цілком достатньо для збереження субсарколемних пулів ФКр та АТФ (Zou et al., 2011).

Так, використання екзогенного ФКр у комплексній терапії гострого інфаркту міокарда (ГІМ) супроводжується поліпшенням клінічного перебігу захворювання. Раннє призначення кардіопротектора Неотону в пацієнтів із ГІМ приводить до зменшення маси некротизованого міокарда (на 32,9%). Застосування ФКр при ГІМ попереджає розвиток ранньої систолічної та діастолічної дилатації

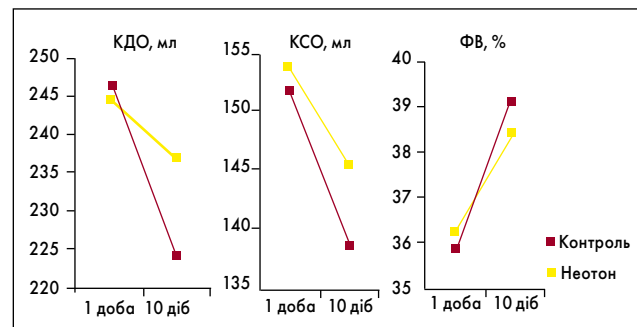


Рисунок. Зміна КДО, КСО і ФВ на тлі курсового в/в введення Неотону
Примітка: * $p < 0,05$.

порожнини лівого шлуночка в динаміці спостереження, сприяє поліпшенню загальної та сегментарної скоротливості міокарда – збільшенню фракції викиду (ФВ) на 12,8%. Також відбувається зменшення екстрасистол високих градацій (III і IV класу) в перші дні захворювання (66,7 vs 86,3% у групі контролю) (Пархоменко та співавт., 2014). Крім того, застосування Неотону сприяє зниженню частоти аритмій, що загрожують життю (Landoni et al., 2016).

Серед інших ефектів Неотону необхідно виділити його позитивний вплив на скоротливу функцію міокарда (Ferraro et al., 1990). Він розвивається протягом години та супроводжується зменшенням об'ємних структур серця і покращенням його насосної функції (Яворовський, 2015).

Показовими є результати дослідження щодо зміни кінцевого діастолічного об'єму (КДО), кінцевого систолічного об'єму (КСО) та ФВ на тлі лікування Неотоном. При лікуванні Неотоном у дозі 3 г/добу протягом 10 днів було виявлено, що розмір камер серця зменшився, а насосна функція покращилася, про що свідчило суттєве збільшення ФВ (рисунок) (Недошивін, Перепеч, 1996).

Не менш цікавим є багатоцентрове контрольоване дослідження застосування ФКр, в якому взяли участь більш як 1 тис. осіб із хронічною СН I-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Серед хворих 499 отримували традиційну терапію, а 508 – додатково Неотон. Спостереження тривало 45 діб, два тижні хворим вводили по 1 г ФКр в/в крапельно два рази на добу, потім упродовж місяця доза становила 500 мг/добу внутрішньом'язово. За отриманими даними, кількість пацієнтів із високими функціональними класами хронічної СН значно зменшилася порівняно з контрольною групою, що отримувала стандартне лікування (Grazioli et al., 1992).

Підсумовуючи, Юрій Степанович зазначив, що ФКр стабілізує сарколему завдяки трьом механізмам. Насамперед це його електростатична взаємодія з полярними голівками фосфоліпідів сарколеми, що забезпечує перехід клітинної мембрани з рідкого в гелеподібний стан і, як наслідок, попереджає руйнацію мембранних фосфоліпідів, гальмує накопичення лізофосфоліпідів та інгібує ліпідну пероксидацію. Дія ФКр на реакції сарколемної 5-нуклеотидази пригнічує розпад аденінових нуклеотидів до аденозину та неорганічного фосфату, забезпечуючи таким чином збереження клітинних запасів високоенергетичних фосфатів.

Підготувала **Ольга Маковецька**



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**

**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?

L-аргініну
аспартат – 3000 мг

КОРДОКТОР

У серця є персональний лікар



- Потужний донатор NO¹
- Покращує ендотеліальну функцію²
- Нормалізує ліпідний обмін³



- Максимальна доза аргініну в зручній формі саше⁴

Склад: 15 мл розчину містить: L-аргініну аспартат – 3000 мг. **Допоміжні речовини:** фруктоза, лимонна кислота (Е 330), калію сорбат (Е 202), ароматизатор натуральний, вода очищена. **Рекомендації до споживання:** добавка дієтична до раціону харчування – додаткове джерело амінокислоти L-аргініну аспартату. Сприяє нормалізації функціонування серцево-судинної, центральної і периферичної нервової систем та загальному зміцненню організму при розумових і фізичних навантаженнях. Має детоксикаційні властивості. Перед застосуванням потребує консультації лікаря. **Спосіб вживання:** дорослим по 10-15 мл 1-2 рази на добу, після прийому їжі, або за рекомендацією лікаря. **Термін вживання:** 14-21 днів. В подальшому термін застосування узгоджується з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану денну кількість. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Протипоказання:** діти віком до 12 років, вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до компонентів. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 25 °С. **Форма випуску:** по 15 мл в пакетах з комбінованого матеріалу. Не є лікарським засобом. Без ГМО. **Строк придатності:** 2 роки. ТУ У 10.8-41038549:004-2018.

1. Kawano H. et al. (2002). Atherosclerosis, 161(2): 375-380. 2. Czarnecki W. et al. Cardiovascular Research. - 1983. - Vol. 17, Issue 12. - P. 735-739. 3. Maxwell A.J. et al. (2000). Cardiovasc. Drugs Ther., 14(3): 309-316. 4. Дивитись листок вкладиш.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

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

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

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

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

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

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.