



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 6 (79)
2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук,
професорка

Олена Мітченко

Сучасна ліпідознижувальна
терапія в контексті
профілактики серцево-
судинних захворювань

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,
професор

Микола Хайтович

Клініко-фармакологічні
аспекти лікування пацієнтів
з артеріальною гіпертензією
та гіперліпідемією

Читайте на сторінці **17**



Докторка медичних наук,
професорка

Ірина Головач

Загострення, ремісія
та траєкторії прогресування
остеоартриту:
роль коморбідності

Читайте на сторінці **27**



Доктор медичних наук

Сергій Стаднік

Артеріальна гіпертензія
та порушення сну:
клінічна феноменологія

Читайте на сторінці **40**



Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

Ішемічна хвороба серця
і синдром обструктивного
апноє сну

Читайте на сторінці **56**

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ
15, 30 та 60 мг

ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"

Реєстраційне посвідчення МОЗ України
№UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03
від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для
розповсюдження серед медичних і фармацевтичних
працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях,
симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження:
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!



АспіРоза®

rosuvastatin/acetylsalicylic acid

УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ²

Розувастатин та
ацетилсаліцилова кислота

ПОДВІЙНИЙ ЩИТ

для вторинної профілактики
серцево-судинних ускладнень¹



НОВИНКА!

¹ інструкція до медичного застосування ЛЗ АспіРоза®

² станом на жовтень 2021 року в Україні

АспіРоза® № UA/18799/01/01, № UA/18799/01/02, № UA/18799/01/03. **Склад:** діючі речовини: rosuvastatin, acetylsalicylic acid; 1 капсула по 5 мг/100 мг містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 5 мг (у вигляді розувастатину кальцію 5,2 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг; 1 капсула по 10 мг/100 мг містить дві таблетки: 1 таблетку розувастатину 10 мг (у вигляді розувастатину кальцію 10,4 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг; 1 капсула по 20 мг/100 мг містить три таблетки: 2 таблетки розувастатину 10 мг кожна (у вигляді розувастатину кальцію 10,4 мг кожна, що разом містять 20 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію 20,8 мг) та 1 таблетку ацетилсаліцилової кислоти 100 мг; **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА редуктази, інші комбінації. Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота. Код АТХ C10BX05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікарський засіб призначений для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень у дорослих пацієнтів, стан яких адекватно контролюється при застосуванні розувастатину і ацетилсаліцилової кислоти у дозах, рівних дозам даної комбінації. **Протипоказання.** Пов'язані з комбінацією діючих речовин. Підвищена чутливість до розувастатину, саліцилатів, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) або до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Період вагітності та годування груддю. Також протипоказано застосовувати жінкам, репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції. Пов'язані з розувастатином: Активні захворювання печінки, включаючи нез'ясоване стійке підвищення рівня сироваткових трансаміназ та будь-яке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, що перевищує в 3 рази верхню межу норми. Міопатія. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну (КК) < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації лікарського засобу в плазмі крові; належність до монголоїдної раси. Пацієнтам монголоїдної раси протипоказане застосування дози розувастатину 40 мг; супутнє застосування фібратів. Супутнє лікування софосбувіром, велпатасвіром, воксилапівіром або циклоспорином. Пов'язані з ацетилсаліциловою кислотою: Астма, риніт, носові поліпи в анамнезі; протипоказано застосовувати пацієнтам з мастоцитозом в анамнезі, у яких при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти можуть виникнути важкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами, зниженням тиску, тахікардією та блювотою). Гостра чи рецидивна пептична виразка та/або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі, інші типи кровотеч, зокрема цереброваскулярний крововилив. Геморагічний діатез, порушення згортання, такі як гемофілія та тромбоцитопенія. Печінкова недостатність тяжкого ступеня. Застійна серцева недостатність тяжкого ступеня. Подагра. Комбінація з метотрексатом у дозуванні 15 мг/тиждень або більше (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу <http://www.drlz.com.ua/>

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Адамед Фарма С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Вул. Маршала Юзефа Пилсудського 5, Паб'яніце, 95-200, Польща. **Дата останнього перегляду.** 28.06.2021.

Інформація призначена виключно для розповсюдження у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також виключно на конференціях та семінарах з медичної тематики.

ДАРНИЦЯ

Досвід та довіра
у 16 країнах світу

90
років
довіри

О.І. Мітченко, д. мед. н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Сучасна ліпідознижувальна терапія в контексті профілактики серцево-судинних захворювань

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) мають високий ризик кардіоваскулярних ускладнень у майбутньому. Заходи вторинної профілактики для зменшення ймовірності наступних подій у таких пацієнтів спрямовані на відомі фактори ризику, такі як куріння, гіпертонія, цукровий діабет і підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). За даними великих клінічних випробувань показано, що зменшення вмісту ХС ЛПНЩ знижує ризик кардіоваскулярних подій та у деяких групах населення – смертність від усіх причин. Розглянемо сучасні підходи використання статинів у межах вторинної профілактики ССЗ.

Місце статинів

ССЗ є провідною причиною смерті у всьому світі. Особливо гостро це проявляється на тлі пандемії COVID-19, оскільки такі пацієнти знаходяться у групі ризику захворюваності та смертності від коронавірусної хвороби.

ССЗ продовжують займати перше місце у структурі смертності громадян України (67%). Причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження судин, зумовлюючи у 68,8% розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 19,6% – цереброваскулярних захворювань. При цьому саме ІХС – найчастіша причина серцево-судинної (СС) смертності у світі (Zhou et al., 2021).

Відповідно до попередніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS, 2016) та даних багатоцентрового міжнародного дослідження DA VINCI (2020), при проведенні заходів первинної та вторинної профілактики лише 21% українців з ІХС досягають цільових рівнів ЛПНЩ порівняно з 54% в середньому по Європі. При цьому саме в Україні виявився найнижчий показник контролю ЛПНЩ серед 18 європейських країн, що не може не викликати занепокоєння.

Про досягнення цільових значень за рекомендаціями ESC/EAS (2019) годі й казати, адже вони стали більш жорсткими, а саме <1,4 vs 1,8 ммоль/л для вторинної профілактики. Таких цільових рівнів дуже важко досягти без залучення найновіших ліпідознижувальних препаратів, тобто інгібіторів PCSK9, які хоч і надійшли до України, проте визнані досить дорогі та недоступні для широких верств населення.

Як відомо, статини інгібують важливий етап синтезу ХС. Так, механізмом їх дії є пригнічення ферменту ГМГ-КоА-редуктази, що каталізує початкові та проміжні стадії біосинтезу ХС (перетворення ГМГ-КоА на меволат – попередник стеринів) у печінці, а також приводить до зниження рівня ХС та атерогенних ЛПНЩ у крові й підвищення антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Завдяки цьому препарати мають потужний ліпідознижувальний ефект, що сприяє зменшенню ймовірності захворюваності та смертності від ССЗ (Pinal-Fernandez et al., 2018). Таким чином, у результаті конкурентного зниження синтезу ХС у печінці за рахунок інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази обмежується швидкість біосинтезу ХС.

Зниження внутрішньоклітинного ХС сприяє підвищенню експресії рецепторів до ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, що, своєю чергою, зумовлює посилене поглинання ЛПНЩ із крові та зниження їх концентрації у плазмі разом з іншими ліпопротеїнами, що містять найбільш атерогенну частку АпоВ. Сучасним лікарським засобом для вторинної профілактики СС-ускладнень у дорослих пацієнтів є препарат фармацевтичної фірми «Дарниця» **Аспіроза®**, що представляє собою комбінацію розувастатину (5, 10, 20 мг) та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (100 мг).

Чому саме розувастатин?

Ступінь зниження ЛПНЩ є дозозалежним і різниться між різними статинами. Висока інтенсивність статинотерапії визначається дозою препарату, яка в середньому зменшує концентрацію ХС ЛПНЩ на ≥50%. Терапія середньої інтенсивності означає застосування статину в дозі, що знижує ХС ЛПНЩ на 30-50%.

Як відомо, існують міжіндивідуальні варіації зниження ХС ЛПНЩ при однаковій дозі препарату. Недостатня відповідь на лікування статинами у клінічних дослідженнях певною мірою пов'язана із поганим дотриманням їх прийому, хоча не можна виключати й генетичні чинники. Індивідуальні варіації відповідей на лікування статинами потребують моніторингу ефективності терапії.

Зазначено, що серед статинів розувастатин є найпотужнішим ліпідознижувальним засобом, який продемонстрував свою ефективність щодо зменшення ймовірності СС-подій та стабілізації атеросклерозу (Toth, 2014). Гіполіпідемічну ефективність розувастатину порівняно з іншими статинами було вивчено у численних клінічних випробуваннях.

Зокрема, у дослідження STELLAR було включено 2431 пацієнта зі 182 дослідницьких центрів у США та Канади, що були рандомізовані на групи для отримання статинів (розувастатину, аторвастатину, симвастатину, правастатину) протягом шести тижнів. Науковці підтвердили значну гіполіпідемічну дію розувастатину та, зокрема, встановили, що при застосуванні в однакових дозуваннях ефективність зниження ХС ЛПНЩ при його використанні була у 1,5-2; 4 та 9 разів вищою порівняно з аторвастатином, симвастатином та правастатином відповідно. Цільових рівнів ХС ЛПНЩ було досягнуто у 82-89% пацієнтів групи розувастатину. Переносимість препаратів у групах була зіставною (Jones et al., 2004).

Своєю чергою у дослідженні JUPITER вивчали ефективність розувастатину в умовах первинної профілактики. Хоча й слід зазначити про закиди до керівників цього проекту стосовно того, що в 42% учасники мали метаболічний синдром за американськими критеріями АНА, а саме АТР-III 2001 р. Загалом було досліджено вплив розувастатину в дозі 20 мг/добу порівняно із плацебо на частоту розвитку тяжких СС-подій у популяції, яка попередньо не зверталася до кардіолога, але мала підвищений СС-ризик відповідно до віку та рівня ХС ЛПНЩ, а також збільшений вміст С-реактивного білка (СРБ): 17802 пацієнти без ІХС в анамнезі, чоловіки >60 років, жінки >50 років, ХС ЛПНЩ <130 мг/дл (3,4 ммоль/л), СРБ>2,0 мг/л. На тлі застосування розувастатину було зафіксоване зменшення ймовірності інфаркту міокарда (ІМ) на 54%, ризику інсульту – на 48%. Протягом чотирьох років спостереження ризик СС-ускладнень було знижено на 44%, загальної смертності – на 20% порівняно із плацебо (Ridker et al., 2008).

Також у дослідженні LUNAR було продемонстровано ефективність розувастатину серед 825 пацієнтів із гострим коронарним синдромом протягом перших 48 год після госпіталізації. Хворих було рандомізовано у групи розувастатину в дозах 20 мг/добу (n=249) та 40 мг/добу (n=249) і аторвастатину по 80 мг/добу (n=257). Первинною кінцевою точкою був рівень ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л, тригліцеридів – 5,6 ммоль/л. Тривалість спостереження становила три місяці. Було відзначено, що розувастатин у дозі 20 мг/добу є таким же ефективним, як аторвастатин по 80 мг/добу, тоді як розувастатин у дозі 40 мг/добу достовірно краще знижував ХС ЛПНЩ, ніж аторвастатин по 80 мг/добу (Pitt et al., 2012).

що розувастатин у дозі 20 мг/добу є так само ефективний, як аторвастатин

Вплив розувастатину в дозі 40 мг/добу в пацієнтів із відносно низьким ризиком розвитку атеросклерозу згідно з даними вимірювання товщини комплексу



О.І. Мітченко

інтима-медія (КІМ) сонних артерій на регрес атеросклеротичних проявів вивчали у рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні METEOR (n=984, тривалість спостереження – два роки).

У результаті лікування розувастатином було відзначено регрес максимальної КІМ загальної сонної артерії на 0,0038 мм/рік (p<0,001), тоді як у групі плацебо – тільки прогресування збільшення КІМ. Такі зміни відбувалися на тлі зниження рівня ХС ЛПНЩ на 48,8% і підвищення ХС ЛПВЩ на 8%. Тож результати дослідження METEOR показали, що активне застосування розувастатину на стадії формування атеросклеротичної бляшки може сприяти зменшенню кількості ССЗ у майбутньому в пацієнтів із високим ризиком розвитку атеросклерозу (Crouse et al., 2007).

Роль статинів у лікуванні COVID-19

Наявність ССЗ та артеріальної гіпертензії (АГ) є важливими факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19, а також у пацієнтів, які зазвичай лікуються статинами та антигіпертензивними засобами. Особливо слід відзначити доведену за останній рік роль гіперхолестеринемії в потенціалі патологічного процесу при COVID-19.

У роботах Y. Tang et al. (2021) переконливо доведено, що гіперхолестеринемія потенціює процес проникнення вірусу SARS-CoV-2 до клітини та підвищує ризик смерті від COVID-19. Білок вірусу SARS-CoV-2 взаємодіє із ХС, що наявний у мембрані клітини-господаря і безпосередньо бере участь у процесі проникнення вірусу до клітини. ХС взаємодіє з білком-спайком, при цьому важливу роль відіграє скавенджер-рецептор класу В типу 1 (SR-B1). У зв'язку із захисною дією гіполіпідемічної терапії на СС-систему та додатковим протизапальним ефектом гіполіпідемічних препаратів, на даний час рекомендовано продовжувати ефективну гіполіпідемічну терапію у пацієнтів із COVID-19, що потребують проведення статинотерапії.

У велике обсерваційне дослідження, проведене під егідою Американської асоціації серця (АНА), був залучений 10 541 пацієнт, госпіталізований із приводу COVID-19 у 104 лікарнях США. В більшості учасників були наявні ССЗ, АГ або їх поєднання. За отриманими даними, науковці виявили взаємозв'язок між зниженням ризику та прийомом статинів та/або антигіпертензивних засобів у хворих на ССЗ та/або АГ. Такий результат корелює із властивістю цих ліків стабілізувати перебіг основного захворювання. Хоча достеменно відомо, що статини покращують прогноз у пацієнтів із СС-ризиком, кореляція з перевагами на тлі COVID-19 є новою знахідкою.

Встановлено, що використання статинів до госпіталізації із приводу COVID-19 асоційоване із суттєвим зниженням смертності (понад 40%) та ризику розвитку тяжких наслідків (на 25%), особливо серед пацієнтів, які страждають на ССЗ та АГ (Daniels et al., 2021).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Прихильність як ключовий аспект покращення СС-прогнозу

Причинами низького рівня ЛПНЩ можуть бути недостатні дози статинів та погана прихильність пацієнтів до лікування. Комплаєнс хворих є одним із ключових аспектів щодо покращення СС-прогнозу (Geldsetzer et al., 2019).

Серед факторів, які впливають на прихильність до лікування, можна виділити наступні (Burkhart, 2003):

1. *Соціально-економічні фактори*: низький соціально-економічний статус і рівень освіти, неписьменність, бідність, безробіття, відсутність ефективних напрямів соціальної підтримки, нестабільні умови життя, велика відстань від лікувального центру, висока вартість громадського транспорту й ліків, зміна екологічної ситуації, культура й непрофесійні вірування щодо хвороб та лікування, а також порушення функціонування.

2. *Система охорони здоров'я*: слабо розвинута система охорони здоров'я за недостатньо розвиненої системи реімбурсації або її відсутності, браку знань та підготовки медичних працівників щодо управління хронічними захворюваннями, перезавантаження медичних працівників, відсутності заохочень, коротких консультацій, слабкого потенціалу системи навчання пацієнтів та забезпечення подальшого спостереження, неможливості встановити підтримку громади та неспроможності до самоврядування, нестачі знань стосовно прихильності до лікування та ефективних заходів щодо її покращення.

3. *Фактори, пов'язані зі станом здоров'я пацієнта*: детермінанти, які можуть впливати на прихильність, такі як тяжкість симптомів, рівень інвалідності (фізичної, психологічної, соціальної та професійної), швидкість прогресування, тяжкість захворювання та доступність ефективних методів лікування. Дані фактори здатні впливати на те, як пацієнти сприймають ризики захворювання та важливість подальшої терапії. Наприклад, супутні патології/стани, такі як депресія, зловживання наркотиками та алкоголем, є важливим модифікатором поведінки.

4. *Фактори, пов'язані з лікуванням*. Існує багато чинників, що асоційовані зі складністю медичного

режиму, тривалістю лікування, попередніми невдалими спробами терапії, частими змінами стратегій, побічними ефектами та наявністю медичної підтримки. Систему контролю за дотриманням призначуваної терапії слід підлаштовувати під потреби конкретного пацієнта, для того щоб досягти максимального ефекту лікування.

5. *Фактори, пов'язані з пацієнтом*: ресурси, знання, погляди, переконання, сприйняття та очікування пацієнта.

Слід зауважити, що вартість медикаментів може виступати основним бар'єром прихильності до призначеної терапії, особливо в системі охорони здоров'я, де лікування відшкодовує хворий. У деяких випадках, намагаючись компенсувати вартість терапії, пацієнти можуть зменшувати дозування чи кратність призначеного лікування, або намагаються придбати препарати за кордоном. Дані аргументи ще раз підкреслюють вагомість вартості терапії у підтриманні належного комплаєнсу (Keith et al., 2017). Своєю чергою заходи, спрямовані на зниження вартості лікування, розглядаються як методи поліпшення прихильності до терапії (Simon, 2021).

Вища прихильність — кращий прогноз

Низька прихильність до прийому статинів чи її відсутність упродовж першого року життя після ІМ супроводжується зростанням смертності на 12-25% (Rasmussen et al., 2007). Також існує зв'язок між дотриманням режиму статинотерапії та ризиком інсульту. Покращення показника прихильності до прийому статинів на 20% асоційоване зі зменшенням імовірності інсульту на 8% (Xu et al., 2017). Отже, ці висновки підкреслюють важливість дотримання схеми лікування статинами з метою профілактики ІМ та інсульту.

Нещодавно було ініційоване багатоцентрове крос-секційне дослідження за участю 1 248 158 пацієнтів з ІХС, ураженням периферичних артерій та ішемічним цереброваскулярним захворюванням. Було виявлено, що ранній розвиток атеросклерозу корелює з меншою ймовірністю застосування АСК, статинів та гіршою прихильністю до статинотерапії (Mahtta et al., 2020).

В останніх рекомендаціях ESC щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (2021) зазначено, що статини знижують рівень ХС ЛПНЩ, зменшуючи при цьому захворюваність і смертність від атеросклеротичних ССЗ, а також необхідність втручань на коронарних артеріях. Статини також знижують рівень тригліцеридів і можуть зменшити ймовірність розвитку панкреатиту. Тому вони є препаратами першого вибору в пацієнтів із підвищеним ризиком атеросклеротичних ССЗ (I, A), тоді як АСК у дозуванні 75-100 мг/добу рекомендована для вторинної профілактики ССЗ (I, A) (Visseren et al., 2021).

При цьому відомо, що лікування статинами припиняють у 1,6 раза частіше, ніж АСК. Отже, прихильність до прийому АСК є статистично кращою порівняно з такою статинів (Kulkarni et al., 2006). Вочевидь, одним зі способів покращення дотримання режиму статинотерапії є застосування фіксованої комбінації з іншими засобами. Бажані вимоги до молекули для фіксованої комбінації включають позитивний вплив на СС-прогноз, відсутність необхідності частоті корекції дозування, а також високий комплаєнс хворого.

Отже, враховуючи наведену інформацію, унікальна в Україні комбінація розувастатину та АСК для вторинної профілактики СС-ускладнень (Аспіроза®) являє собою ефективний інструмент на шляху вірогідного покращення прихильності до ліпідознижувальної терапії. Механізм дії препарату спрямований на обидва чинники потенційної СС-катастрофи, а саме на гіперхолестеринемію і локальне атеросклеротичне ураження судин, з одного боку, сприяючи стабілізації покришки атерому (розувастатин), а з іншого — впливаючи на систему згортання крові при підвищеному ризику тромбоутворення (АСК).

Аспіроза® потенційно здатна покращити СС-прогноз не лише завдяки механізму дії, але й подвійному поліпшенню прихильності до тривалої терапії (Kulkarni, 2006):

- фіксована комбінація — як базова та універсальна запорука покращення комплаєнсу пацієнта;
- підвищення прихильності до статинотерапії завдяки традиційно ліпшій у популяції прихильності до АСК.



НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Високий рівень тригліцеридів асоційований з обструктивним апное уві сні у чоловіків із нормальною вагою

Згідно з результатами нового дослідження, у чоловіків із нормальною окружністю талії показники обструктивного апное уві сні (ОАС) позитивно пов'язані з рівнем тригліцеридів у сироватці крові.

Лейла Б. Гускот, докторка медицини з Університету Аделаїди (Австралія), та її колеги вивчили зв'язок ОАС і нічної гіпоксемії із профілями ліпідів сироватки. Внаслідок цього вони припустили, що профілі кардіометаболічного ризику в осіб із нормальною вагою та ОАС потребують клінічної уваги.

Часткова або повна обструкція верхніх дихальних шляхів, яку виявляють при синдромі ОАС (СОАС), призводить до гіпоксії, що перемежується та різною мірою супроводжується фрагментацією сну і денною сонливістю. Нічна гіпоксемія, викликана СОАС під час фази швидкого сну (REM), довгостроково пов'язана із серцево-судинними захворюваннями та їх факторами ризику, як-от гіпертонія, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, атеросклероз сонних артерій.

Попередні дослідження показують, що періодична гіпоксемія активує симпатичну нервову систему, посилює окисний стрес і системне запалення, а при хронічному процесі знижує кліренс ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, та пригнічує активність ліпопротеїніпази жирової тканини.

Дослідники оцінили дані 753 учасників (середній вік — 60,8 року), яким було проведено повну полісомнографію вдома (Embletta X100). Вони вивчили тригліцериди, ліпопротеїни високої (ЛПВЩ) та низької щільності (ЛПНЩ), загальний холестерин, зв'язки між ліпідами й показниками нічної гіпоксемії — індексів десатурації кисню (ODI), апное/гіпопное (AHI) та AHI під час фази швидкого сну (REM-AHI) — з урахуванням хронічних станів, ризикованої поведінки і соціально-демографічних факторів.

В аналізі з корегуванням коваріат, стратифікованому відповідно до окружності талії (<95 см, 95-100 см, >100 см) з метою мінімізації впливу ожиріння, рівні тригліцеридів були позитивно пов'язані з AHI, ODI та REM-AHI в учасників із нормальною вагою. Тяжке ОАС достовірно асоціювалося із більшою імовірністю підвищення вмісту тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л. При цьому аналіз за окружністю талії підтвердив цей взаємозв'язок лише для чоловіків з окружністю талії <95 см.

Таким чином, результати показали, що обструктивні явища під час фази швидкого сну можуть бути більш шкідливими, ніж такі під час повільного сну щодо розвитку гіпертонії, серцево-судинних захворювань і глікемічного контролю при цукровому діабеті 2-го типу.

За матеріалами www.medscape.com

Операція зі зниження ваги — найкращий метод лікування ожиріння печінки

Було підтверджено, що баріатрична операція значно знижує ризик серйозних несприятливих наслідків для печінки та серцево-судинних подій (MACE) в осіб із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) порівняно з аналогічними пацієнтами, в яких хірургічне втручання не проводили.

Як повідомив один з авторів роботи, доктор Стівен Ніссен із клініки Клівленда (США), це перше дослідження у галузі медицини, в якому повідомляється про метод лікування, пов'язаний зі зниженням ризику серйозних небажаних явищ у пацієнтів із НАСГ, підтвердженим біопсією. Отримані результати демонструють, що в осіб з ожирінням і НАСГ суттєва та стійка втрата ваги, що досягається за допомогою баріатричної хірургії, може одночасно захистити серце і зменшити ймовірність прогресування захворювання печінки.

Дослідження SPLENDOR включало 1158 хворих на підтверджений НАСГ без цирозу печінки: 650 зазнали баріатричної хірургії, тоді як решта 508 представляли контрольну групу. Середній вік учасників становив 49,8 року, частка жінок була 64%, середній індекс маси тіла (ІМТ) — 44,1 кг/м².

Баріатричні процедури включали обхідний шлунковий анастомоз за Ру (83%) та рукаву гастректомію (17%).

Попередньо визначеними первинними кінцевими точками були частота серйозних несприятливих результатів для печінки та MACE. Основні небажані явища печінки включали прогресування до клінічного або гістологічного цирозу, розвиток раку печінки, необхідність її трансплантації або смерть. При середньому терміні спостереження сім років 6 пацієнтів у групі баріатричної хірургії порівняно із 40 у нехірургічній контрольній групі зазнали серйозної несприятливої події з боку печінки.

Через 10 років сукупна частота MACE була на 70% нижчою у групі баріатричної хірургії порівняно з контролем. У пацієнтів, яким проводили баріатричну операцію, середня маса тіла була зменшена на 22,4%, тоді як у контрольній групі — на 4,6%. Серед осіб із цукровим діабетом та ожирінням втручання також привело до значного зниження рівнів глікованого гемоглобіну.

Водночас ризик серйозних небажаних явищ упродовж 30 днів після баріатричної операції був відносно високим — 9,5%. Але протягом року після процедури лише чотири пацієнти померли від хірургічних ускладнень.

Як зазначають автори, ожиріння є основним патофізіологічним фактором розвитку НАСГ, а втрата ваги сьогодні — ключовий метод його лікування. На їх думку, результати цього дослідження надають переконливі докази того, що баріатрична хірургія має розглядатися як ефективний терапевтичний варіант для пацієнтів із прогресувальною жировою дистрофією печінки та ожирінням.

За матеріалами www.medscape.com

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Сучасна ліпідознижувальна терапія

в контексті профілактики

серцево-судинних захворювань

О.І. Мітченко. 3

Актуальні питання кардіології

та кардіохірургії

9

Клініко-фармакологічні аспекти лікування

пацієнтів з артеріальною гіпертензією

та гіперліпідемією

17

Антикоагулянтна терапія

венозних тромбоемболій:

у фокусі едоксабан

О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай 18

Пацієнт зі стабільною стенокардією:

як обрати оптимальну антиангінальну терапію?

24

Зниження серцево-судинного ризику:

як підвищити ефективність

гіполіпідемічної терапії?

28

Менеджмент пацієнтів

із клапанною хворобою серця

37

Амбулаторне моніторування

електрокардіограми.

44

Ключові принципи діагностики

й терапії пацієнтів

із гіпертрофічною кардіоміопатією.

51

Аспекти кардіостимуляції

та кардіоресинхронізувальної терапії:

новації 2021 року

54

РЕВМАТОЛОГІЯ

Досвід, тенденції та інновації

у лікуванні ревматичних хвороб:

сторінками VIII Національного

конгресу ревматологів України

12

Подагра та гіперурикемія:

що потрібно

і не потрібно робити

20

Загострення, ремісія та траєкторії

прогресування остеоартриту:

роль коморбідності.

27

Роль колагену в лікуванні остеоартриту:

на стикі рекомендацій

49

НА 1357 БІЛЬШЕ ЩАСЛИВИХ МОМЕНТІВ РАЗОМ ІЗ ДІДУСЕМ

ЗАВДЯКИ НАДІЙНОМУ ЗАХИСТУ* ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НФП

Ксарелто®:

- ефективна профілактика інсульту та в 2 рази нижчий ризик фатальних кровотеч*
- краще збереження функцій нирок²

20% зниження ризику смерті від серцево-судинних подій¹ у пацієнтів із нФП та ЦД¹

20 мг 1 р/д **15 мг 1 р/д** спеціальна доза для пацієнтів із порушенням функцій нирок (КлКр 15-49 мл/хв)

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

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

КАРЕЛТО® Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як: застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесена операція на втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавно внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виповнене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризми судин або значні за розміром внутрішньочерепні або внутрішньосерцеві судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, далтепарин і т. п.), полімерними гепаринами (фондапаринус і т. п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабигатран етесилат, апіксабан і т. п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або випадки, коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування вищогого катетера центральної вен або артерії. Заборона паління, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі щораз паління класу B та C (за класифікацією Чайлда – Пей). Вік пацієнта до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Близька застосування ривароксабану виникає в 13 дослідженнях фази III з участю 53103 пацієнтів, які отримували ривароксабан. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції як кровотечі. Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %). Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується:

• здійснювати клінічний нагляд, що відображає практиці застосування антикоагулянтів. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотеч. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб при заворушеннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. У випадку серйозної кровотечі застосування Ксарелто® слід припинити. Детальна інформація про особливості застосування/застереження міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Дозування.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважить ризик розвитку кровотеч. Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА. Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидивів ТГВ та ТЕЛА. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Категорія відпуску: За рецептом. **Заявник:** Байер АГ, Кайзер-Вілгелм-Алеє 1, 51373 Лейпциг, Німеччина. **Дата останнього перегляду Інструкції** – 13.04.2020.

* Матісян на увазі ефективність Ксарелто® у профілактиці інсульту та системної емболії, щонайменше збігається з ефективністю варфарину за результатами дослідження ROCKET AF¹. Частота основного показника безпеки (великих та невеликих клінічно значущих кровотеч) не відрізнялась у групі терапії варфарином та ривароксабаном.¹
¹ При застосуванні Ксарелто® у порівнянні з АВК згідно з результатами дослідження рандомізованої клінічної практики^{1,2}.
² Зниження відносного ризику смерті від серцево-судинних подій при застосуванні Ксарелто® у пацієнтів з нФП та цукровим діабетом у порівнянні з АВК за результатами post hoc аналізу дослідження ROCKET AF.^{1,4}
 нФП – неклапанна фібриляція передсердь; ЦД – цукровий діабет; АВК – антагоніст вітаміну К; р/д – разів на добу; КлКр – кліренс креатиніну.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
 2. Yao X, Tangri N, Gerth BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
 3. Coleman CI, Kreuzer R, Sood N, et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:10762961986855.
 4. Bansal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, 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.e8.
 5. Kirchhoff P, Radach G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-153.

Інформація про лікарський засіб. Для медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ «БАЙЕР»
04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-6.
Тел.: (044) 220-33-00
www.bayer.ua

Ксарелто®
EPR001/04/1

ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Bichnik online» та читайте без обмежень!

Health-ua.com

Видавничий дім «Здоров'я України»

Health-ua.com

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 20.07.2020.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14



Пацієнтам із попередньо наявними основними серцево-судинними захворюваннями (наприклад інфарктом міокарда, інсультом або нестабільною стенокардією) слід уникати лікування фебуксостатом, за виключенням випадків, коли немає інших належних варіантів терапії.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 20.07.2020 №1637

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

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

UA_Adn_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профілактика інсультів і тромбозів:

ефективність та безпека

антикоагулянтної терапії. 11

Ведення пацієнтів

із серцево-судинними захворюваннями

під час пандемії COVID-19:

епідеміологія, патофізіологія та діагностика 21

Артеріальні й венозні тромбози

в умовах пандемії COVID-19:

протоколи та практика 31

Ведення пацієнтів

із серцево-судинними захворюваннями

під час пандемії COVID-19:

ключові аспекти лікування

та подальшого спостереження. 33

Нові підходи

у менеджменті пацієнтів із ФП

в умовах пандемії COVID-19. 36

Артеріальна гіпертензія

та порушення сну:

клінічна феноменологія

С.М. Стаднік. 40

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів

з еректильною дисфункцією:

на що слід звернути увагу? 43

Ішемічна хвороба серця

і синдром обструктивного апное сну

Г.В. Мостбауер. 56

Результати опитування читачької аудиторії
Видавничого дому «Здоров'я України»*Видавничий дім (ВД) «Здоров'я України» провів дослідження професійних інформаційних зацікавлень та вподобань серед читачької аудиторії своїх видань***Ми розпитали лікарів із числа наших постійних читачів про таке:**

- ❓ Їхнє ставлення до інформаційних продуктів ВД «Здоров'я України» та ступінь затребуваності різноманітних інформаційних матеріалів
- ❓ Які найпопулярніші серед читачів канали онлайн-комунікації
- ❓ Про особливості сприйняття ними інформаційних і рекламних матеріалів (зображень) стосовно фармацевтичних препаратів
- ❓ Як часто наші читачі діляться з колегами такими матеріалами та чи обговорюють їх із колегами

Тож як виглядає профіль читача ВД «Здоров'я України»? Це лікар, який:

- ❗ Цінує реферативну форму подачі актуальних зарубіжних публікацій та хоче бути в курсі наукових подій в Україні, тому й віддає перевагу вітчизняним професійним виданням
- ❗ Для отримання якісної інформації використовує цілеспрямований пошук в інтернеті, регулярно відвідує спеціалізовані веб-сайти та покладається на e-mail-підписки
- ❗ При виборі способу отримання професійних даних онлайн бере до уваги такі фактори, як зручність, вільний доступ, оперативність та можливість завантажити інформацію
- ❗ Серед месенджерів та соцмереж надає перевагу Viber, YouTube та Facebook, користується Telegram
- ❗ Найбільше цікавиться інформацією у таких форматах подання, як стислі переклади клінічних настанов та досліджень, аналіз клінічних випадків, огляди конференцій
- ❗ Стосовно джерел достовірної інформації про фармпрепарати більшою мірою покладається на клінічні рекомендації та дослідження
- ❗ Обов'язково приділяє увагу рекламним матеріалам, вважає їх частиною важливої професійної інформації, завдяки їм часто дізнається про появу нових препаратів на фармринку України
- ❗ Ділиться з колегами інформацією щоразу, як її отримує, при цьому надає перевагу особистому контакту (очному або за допомогою месенджерів) та електронній пошті
- ❗ Обговорює інформаційні матеріали про фармпрепарати зі своїми колегами

Нам є чим пишатися!

Більш як третина нашої аудиторії читає «Здоров'я України» понад 10 років! При цьому високий відсоток тих, хто знає про нас відносно недавно, може свідчити про активне збільшення кількості читачів за останні декілька років (імовірно, за рахунок розвитку онлайн-комунікації). Для детальнішого ознайомлення з результатами дослідження, будь ласка, перейдіть за QR-кодом.

**Ми цінуємо кожного із вас і дякуємо за довіру та цікавість до наших видань!****Шановні друзі, колеги та партнери!**

*Прийміть наші щирі вітання
з Новим 2022 роком та Різдвом Христовим!*

*Нехай цей рік буде щедрим на гарні новини та захопливі події,
а усмішки близьких зігріватимуть своїм теплом!*

*Бажаємо вам міцного здоров'я, щастя,
добробуту та процвітання!*

*Хай мир та гармонія панують у вашій родині,
а серця повняться вірою у зміни на краще.*

*Маємо надію, що дива новорічних і різдвяних свят
допоможуть здійснитися вашим найзаповітнішим мріям!*

Із глибокою повагою та найщирішими вітаннями
колектив редакції медичної газети «Здоров'я України»,
тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»



ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на тематичний номер
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

- на 1 місяць – 125,00 грн
- на 6 місяців – 372,50 грн
- на 1 рік – 739,00 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA283052990000026001000107530 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 305299, код ЄДРПОУ 41393830;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA283052990000026001000107530] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період місяців (2022 р.)	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	 місяців (2022 р.)	
Касир	Підпис платника	Дата «...» ... 20... р.	
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA283052990000026001000107530] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.І.Б. Поштовий індекс та адреса платника	Період місяців (2022 р.)	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	 місяців (2022 р.)	
Касир	Підпис платника	Дата «...» ... 20... р.	

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 фізичної 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 ЖдановаСвідоцтво KB № 14877-3848P 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

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.

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

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69 ПРОДАКШН»,
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070
Підписано до друку: грудень 2021 р.
Замовлення № 290122021. Наклад 15 000 прим.

Медична газета «Здоров'я України»,
Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія.
Кардіохірургія» є спеціалізованим виданням
для медичних установ та лікарів

Юридично підтверджений наклад

Актуальні питання кардіології та кардіохірургії

У листопаді 2021 р. відбулася VII щорічна реєстрова науково-практична конференція «Актуальні питання кардіології і кардіохірургії» в режимі онлайн. Захід пройшов за участю кафедр функціональної діагностики та кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України імені П.Л. Шупика на базі Інституту Серця МОЗ України.

Із вітальним словом до аудиторії звернувся генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор **Борис Михайлович Тодуров**. Модератором конференції виступив завідувач кафедри функціональної діагностики НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, д. мед. н., професор **Олег Йосипович Жарінов**.

Аспекти хірургічного лікування хронічної серцевої недостатності та досягнення в галузі трансплантології



Основні аспекти хірургічного лікування хронічної серцевої недостатності (СН) та досягнення в галузі трансплантології висвітлив у своїй доповіді **завідувач відділення хірургічного лікування патології міокарда і трансплантації Інституту серця МОЗ України, к. мед. н. Гаврило Ігорович Ковтун**. За його словами, «золотим стандартом» терапії термінальної стадії СН, безумовно, є трансплантація серця. Згідно із даними офіційної статистики, близько 90 тис.

українців мають тяжку форму СН. При цьому щорічно майже 500 таких хворих потребують трансплантації серця.

В Україні першу трансплантацію серця провів 2001 р. професор Б.М. Тодуров. Проте надалі в нашій країні була досить тривала перерва у здійсненні втручання, що пов'язано із соціально-правовими аспектами даного питання. У цей період методом вибору для таких пацієнтів стала імплантація механічних засобів підтримки насосної функції серця (так зване механічне серце).

Застосування технології передбачає три основні завдання, як-от:

1. Цільова терапія, коли трансплантація серця протипоказана.
2. Міст до трансплантації у пацієнтів, які чекають на донорське серце.
3. Міст до одужання у хворих на гострий міокардит.

Відомо, що в середньому механічне серце може працювати від 6 до 18 місяців, що пов'язано не із закінченням його ресурсів, а нормалізацією функцій основних органів і систем хворого (Pozzi et al., 2015).

На сьогоднішній день реєстр даних щодо кількості імплантованих механічних сердець у всьому світі INTERMACS. У ньому зафіксовано, що спочатку механічні серця використовували як міст до трансплантації, надалі ж ця технологія застосовувалася частіше з метою цільової терапії (Stewart et al., 2016). У світі першу імплантацію механічного серця було виконано 1998 р. у Центрі серця в Берліні (Німеччина) 55-річному пацієнтові з дилатаційною кардіоміопатією (КМП).

В Інституті серця на даний час проведено 9 імплантованих пристроїв механічної підтримки лівого шлуночка восьми пацієнтам із діагнозом дилатаційної КМП та різко зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ <20%) та одному – з ішемічною КМП. Доповідач відзначив, що для таких хворих механічне серце є саме мостом до трансплантації.

Новий етап розвитку трансплантології в нашій країні розпочався у 2019-2020 рр., коли було проведено наступну трансплантацію серця у грудні 2019 р. Всього натеper виконано 23 трансплантації серця у різних містах України (Київ, Львів, Запоріжжя тощо), та ця цифра стрімко зростає. Зокрема, в Інституті Серця за минулий місяць відбулося п'ять операцій із трансплантації серця, що є значним проривом у розвитку української трансплантології.

Досвід і перспективи використання транскатетерного протезування аортального клапана



Завідувач відділення ендоваскулярної хірургії та ангіографії ДУ «Інститут серця МОЗ України», к. мед. н. Андрій Валерійович Хохлов розповів про досвід і перспективи застосування транскатетерного протезування аортального клапана (TAVI). Як зауважив спікер, першу процедуру в людини було виконано 2002 р. TAVI пододало шлях від «операції відчаю» до гідної альтернативи відкритій хірургії у пацієнтів середнього та навіть низького ризику за шкалою оцінки ризику кардіохірургічних втручань Товариства торакальних хірургів (STS).

Показаннями для проведення TAVI є стеноз нативного аортального клапана (АК) або стеноз та недостатність біопротезу АК, що потребує заміни. Торік у рекомендації Американської асоціації кардіологів (ACC) були внесені зміни стосовно показань для виконання TAVI при лікуванні пацієнтів з аортальним стенозом. Так, у хворих із середнім хірургічним ризиком рекомендовано відкрити операцію або TAVI, при високому кардіохірургічному ризикі – TAVI.

Також у цьому році відбулися зміни в настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування осіб з аортальним стенозом. Зокрема, у пацієнтів із високим хірургічним ризиком (за шкалами STS та EuroSCORE II $\geq 4\%$) вибір між процедурою TAVI та відкритою хірургією повинен здійснюватися командою фахівців у галузі кардіології з урахуванням індивідуальних ризиків пацієнта.

При підготовці до процедури TAVI слід комплексно оцінити стан артеріального русла від ділянки ший до верхньої третини стегна та супутні зміни низхідної аорти (багатопощинні згини аорти, гострий кут дуги аорти, аневризму висхідної аорти, різний кальциноз аорти та здухвинних артерій) за допомогою комп'ютерно-томографічної ангіографії. Рандомізовані клінічні дослідження (NOTION, PARTNER2A, SURTAVI) демонструють, що ризик транскатетерних інтервенцій значно нижчий порівняно з відкритими кардіохірургічними втручаннями у пацієнтів високого ризику.

Слід зазначити, що TAVI все частіше застосовують і в пацієнтів групи низького хірургічного ризику. Так, у дослідженні Partner 3 спостерігалось зниження рівня смертності й частки повторних госпіталізацій майже вдвічі саме у хворих, яким було виконано TAVI. При цьому трирічна виживаність була схожою в обох когортах пацієнтів (Virtanen et al., 2019).

Як результат, 2021 р. з'явилися нові показання для TAVI, а саме:

- низько розташовані гірла коронарних артерій (КА);
- двостулковий АК;
- кальциноз виносного тракту лівого шлуночка;
- багатосудинне ураження КА;
- ураження декількох клапанів;
- молодий вік.

В Інституті серця вже виконано 43 процедури TAVI в осіб з аортальним стенозом та середнім градієнтом тиску на АК 75,5 мм рт. ст. (середній вік – 76 років). Серед ускладнень, які спостерігалися після проведення процедури, були атріовентрикулярна блокада III ступеня (n=4), міокардит (n=1), кровотеча з переливанням крові (n=1) та лімфорей рани (n=2). При цьому час перебування у стаціонарі в середньому становив дев'ять днів.

Окремий симпозіум був присвячений суперечливим аспектам антитромботичної терапії при передсердних аритміях. У межах цього заходу із промовами виступили д. мед. н., професор **Олег Йосипович Жарінов** та лікар-невролог **Василь Васильович Бабенко** (ДУ «Інститут Серця МОЗ України»). Також свої доповіді представили інші співробітники Інституту серця МОЗ України за результатами наукових досліджень.

Можливості ендопротезування грудного відділу аорти у пацієнтів із вродженими системними захворюваннями сполучної тканини



Лікарка-кардіологиня Анна Юрївна Шкандала (відділення хірургічного лікування ішемічної хвороби серця ДУ «Інститут Серця МОЗ України») розповіла про можливості ендопротезування грудного відділу аорти (TEVAR) у пацієнтів із вродженими системними захворюваннями сполучної тканини. Лекторка зазначила, що серед патологій, які найчастіше зустрічаються із групи генетичних захворювань сполучної тканини, слід виділити синдроми Марфана, Елерса – Данлоса, Стіклера тощо. Саме при цих хворобах нерідко спостерігається розшарувальна аневризма аорти.

Американська асоціація серця (АНА) 2010 р. розробила настанову щодо ведення пацієнтів із патологіями аорти, де вперше окремий розділ був присвячений хворим із генетичними мутациями. Зокрема, особам із синдромом Марфана було рекомендоване обов'язкове первинне проведення ехокардіографії з наступним повторним виконанням через півроку для визначення активності формування аневризми аорти.

Як відомо, синдром Марфана є одним із найпоширеніших спадкових захворювань сполучної тканини, класичними клінічними ознаками якого у пацієнта є високий зріст, довгі кінцівки, тонкі довгі пальці (арахнодактилія). Проте хворі можуть і не мати такого характерного зовнішнього вигляду, що значно ускладнює діагностику цього синдрому.

Ще одним частим спадковим захворюванням сполучної тканини є синдром Елерса – Данлоса, клінічними проявами якого є тонка напівпрозора шкіра, обширні крововиливи, характерний вигляд обличчя (вузький ніс, тонкі губи, «запалі» щокі). У цих пацієнтів будь-яке хірургічне втручання асоційоване із досить високими ризиками ускладнень, тому рішення про необхідність оперативного втручання має бути індивідуальним та обґрунтованим.

Доцільно підкреслити, що на сьогодні відкрита хірургія продовжує залишатися «золотим стандартом» оперативного втручання на аорті у молодих пацієнтів із прогресувальним перебігом системного захворювання сполучної тканини, особливо в умовах гострого розшарування аорти. Водночас у сучасній кардіохірургії частота використання ендоваскулярних методик у разі виявлення аневризми аорти продовжує зростати. Відповідно до рекомендацій ESC 2014 р., рішення про ендопротезування грудного відділу аорти (TEVAR) має базуватися на індивідуальному підході до ведення хворого з урахуванням його анатомічних та морфофункціональних особливостей судинного русла.

Роль фракційного резерву кровоплину при визначенні тактики лікування осіб з ішемічною хворобою серця



Лікар-кардіохірург Микола Васильович Стан (відділення ендоваскулярної хірургії та ангіографії ДУ «Інститут серця МОЗ України») охарактеризував вплив фракційного резерву кровоплину (FFR) при визначенні тактики лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Доповідач нагадав, що FFR – це відношення кровотоку в стенозованій судині до кровотоку за відсутності стенозу. Цей показник слід визначати в умовах максимальної гіперемії (вазодилатації) судин мікроциркуляторного русла.

Встановлення FFR є альтернативним варіантом визначення значущості стенозів коронарних артерій, коли неінвазивна методика оцінки ішемії міокарда ускладнена. Виділяють два основні принципи FFR:

1. Це не залишковий, а максимально досяжний кровотік.

2. При максимальній вазодилатації (максимальна гіперемія) потік крові до міокарда пропорційний тиску перфузії міокарда. У нормі показник FFR становить >0,8.

Використання показника FFR знижує ризик основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) порівняно зі стентуванням КА на основі візуальної оцінки ангіографії. У рандомізованому багатосудинному дослідженні FAME за участю 1005 пацієнтів, яким виконали стентування КА, було продемонстроване частіше зменшення ймовірності розвитку MACE через два роки в пацієнтів, у котрих визначали FFR. За отриманими даними, відсоток переоцінених результатів при ангіографічно візуальному стенозі КА у межах 50-70% становив 65% (Tonino et al., 2009).

Відповідно до рекомендацій ESC 2018 р. із реваскуляризації міокарда, визначення FFR слід проводити для оцінки гемодинамічної значимості так званих сірих стенозів (50-70%) КА. За умов наявності ураження великої гілки КА, особливо якщо це передня міжшлуночкова гілка лівої КА в проксимальному відділі у хворих зі зниженою ФВ ЛШ (<35%), доцільною є реваскуляризація.

У проспективному дослідженні FFR-SEARCH за участю 959 пацієнтів вивчали вплив FFR після стентування на довгострокові клінічні результати. Було показано, що через два роки тромбоз стенту частіше спостерігався у групі пацієнтів із FFR <0,9 порівняно із тими, в яких показник становив >0,9: 2,4 vs 1% відповідно; p=0,081 (Diletti et al., 2020).

Насправді на сьогодні потреба та поширеність у визначенні FFR дуже різняться порівняно з ситуацією в минулому. За результатами проведених клінічних досліджень, оцінювати FFR потрібно майже в половині пацієнтів, котрим виконують коронарентерікулографію. Проте фактично FFR визначають лише у 15% хворих.

В Інституті серця FFR під час проведення коронарентерікулографії встановлювали у 70 пацієнтів із одно- та багатосудинним ураженням (60 і 40% випадків відповідно). При цьому ревакуляризацію КА було виконано у 47% випадків.

Аспекти діагностично-лікувальної стратегії при фібриляції передсердь



Лікар-кардіолог Ярослав Васильович Скибчик (відділення порушень ритму серця ДУ «Інститут серця МОЗ України») висвітлив окремі важливі аспекти діагностично-лікувальної стратегії фібриляції передсердь (ФП). У сучасній клінічній практиці ФП залишається найчастішою надшлуночковою тахіаритмією. Зокрема, її поширеність у США становить 1 тис. випадків на 100 тис. населення.

У рекомендаціях ESC із лікування ФП 2020 р. було чітко окреслено дефініцію форм ФП, а саме: пароксизмальна форма характеризується тривалістю епізоду до семи діб; персистувальна поділяється на ранню персистувальну (триває >7 діб, але <3 місяці) і тривало персистувальну (>1 рік).

У разі зростання тривалості епізоду ФП зменшується рефрактерний період передсердь. При цьому збільшується кількість та зменшуються розміри кіл мікро re-entry, внаслідок чого активність передсердь стає менш організованою. Клінічно це проявляється зниженням ймовірності відновлення синусового ритму та підвищенням частоти пароксизмів ФП.

Анатомічним субстратом персистувальної ФП найчастіше є неоднорідність міокарда передсердь, коли ділянки здорового міокарда чергуються з такими фіброзу. У нових рекомендаціях ці зміни описуються таким поняттям, як фібротична апікальна кардіоміопатія, від ступеня виразності якої залежить успішність хірургічного лікування ФП. Так, за даними літератури, катетерне лікування ФП є найефективнішим у перші три місяці від моменту її виникнення. При цьому корекція факторів ризику (як-то ожиріння, цукровий діабет, АГ, куріння) часто відіграє не менш важливу роль, аніж, власне, інтервенційна терапія ФП.

Таким чином, даний науковий захід сприяв обміну досвідом та активній взаємодії кардіологів, кардіохірургів і лікарів інших спеціалізацій у спільному веденні коморбідних пацієнтів із різноманітними захворюваннями серцево-судинної системи.

Підготувала **Людмила Оницьук**

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 паці з картоном. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картоном.
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. (більш детально — див. Інструкцію). **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 або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **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 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. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА 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 (більш детально — див. Інструкцію). **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 постгеморagiчної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірно високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3 A4 та P-gp, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоканазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан 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, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Профілактика інсультів і тромбозів: ефективність та безпека антикоагулянтної терапії

Профілактика інсультів та тромбозів завжди є актуальною проблемою у галузі медицини, але ще більшої уваги вона потребує сьогодні – під час пандемії. Розібратися в аспектах ефективності й безпеки антикоагулянтної терапії та інших питаннях, що хвилюють лікарів, допомагає заступник медичного директора з кардіології Медичного дому «Одрекс» (м. Одеса), к. мед. н. Борис Іванович Голобородько у доповіді, представленій на конференції для фахівців сімейної медицини Pro Family 2021, що відбулася у вересні.

Відомо, що фібриляція передсердь (ФП) асоційована з підвищеним ризиком смертності та серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема інсульту. У фремінгемському дослідженні було продемонстровано, що за неклапанної ФП мало місце зростання частоти розвитку інсульту більш ніж у п'ять разів порівняно з особами без ССЗ (Wolf et al., 1991). При цьому рівень смертності після ішемічного інсульту протягом 30 днів становив 34,7%, а річної – 52,4% за наявності неклапанної ФП, що вдвічі перевищувало показники у групі без ФП (Marini et al., 2005).

Безперечно, у таких випадках вкрай важливим завданням лікарів є вибір та призначення оптимальної фармакологічної терапії на всіх етапах надання медичної допомоги. При цьому слід пам'ятати, що ФП – комплексне захворювання, та ризик асоційованого з ним інсульту є дуже неоднорідним і динамічним, що потребує детальної оцінки під час кожної зустрічі з хворим. Своєю чергою інсульт – руйнівне ускладнення ФП, якому можна ефективно запобігти шляхом застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), котрим у даній клінічній ситуації надають перевагу перед антагоністами вітаміну К (АВК).

ПОАК продемонстрували сумарну вигоду в більшості підгруп пацієнтів із ФП та різних клінічних умовах. До того ж застосування АВК ускладнюється необхідністю постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке не завжди вдається утримати в належному терапевтичному інтервалі. Цільове значення МНВ становить 2-3, при цьому якщо воно <2, різко зростає ризик ішемічних подій, а якщо >3 – кровотеч (Agano et al., 2012). Окрім того, недостатній контроль МНВ при застосуванні АВК асоційований із більшою ймовірністю інсульту, ніж за відсутності антитромботичної терапії у пацієнтів із ФП (Galagher et al., 2011).

Якщо розглядати динаміку використання режимів антитромботичної терапії, цікавими є дані проспективного обсерваційного міжнародного дослідження GARFIELD-AF за участю дорослих хворих на нещодавно діагностовану неклапанну ФП із 1215 медичних центрів у 35 країнах, яке проводили у період з 2010 по 2016 рр. Були отримані такі результати:

- пропорція пацієнтів без призначення антитромботичної терапії значною мірою не змінилася;
- знизилася частота застосування монотерапії антиагрегантами;
- знизилася частота використання АВК із антитромбоцитарними засобами;
- збільшилася кількість призначень ПОАК (особливо інгібіторів фактора Ха) з/без антиагрегантів.

На сьогодні більшість авторитетних світових кардіологічних товариств, як-от Європейське товариство кардіологів (ESC), Американська колегія кардіологів (ACC), Американська асоціація серця (AHA) тощо, на підставі численних клінічних досліджень (RE-LY, Rocket-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48 та ін.) вказують на доцільність застосування ПОАК як лікування першої лінії у пацієнтів із ФП. Як же рекомендації надає ESC щодо ведення хворих на ФП?

Для початку необхідно підтвердити наявність ФП за допомогою електрокардіограми у 12 відведеннях або ритмографу, що відображають епізод ФП протягом >30 с. Далі слід охарактеризувати ФП за такими критеріями:

- ризик інсульту (наприклад, за кількістю балів відповідно до шкали CHA₂DS₂-VASc);
- виразність симптомів (приміром, згідно зі шкалою EHRA);
- ступінь впливу ФП (тривалість, спонтанне припинення);
- тяжкість стану пацієнта (вік, супутні захворювання, збільшення/фіброз передсердь).

Щодо лікування пацієнтів із ФП, у настанові ESC запропоновано алгоритм ABC, де А – антикоагуляція / запобігання інсульту (потрібно визначити пацієнтів із низьким ризиком, запропонувати профілактику, оцінити ризики кровотечі, модифікувати можливі фактори ризику і обрати ПОАК), В – найкращий контроль симптомів (проаналізувати симптоми, якість життя та побажання хворого, оптимізувати контроль частоти серцевих скорочень), розглянути можливість визначення стратегії моніторингу ритму, серед яких електрична кардіоверсія, призначення антиаритміків чи абляція та С – виразність супутніх захворювань і контроль факторів ризику ССЗ (визначити супутні захворювання та кардіоваскулярні чинники ризику, змінити спосіб життя).

При оцінюванні ризику кровотеч відповідно до шкали HAS-BLED у пацієнтів із ФП потрібно розуміти, що насамперед важливо усунути модифіковані фактори ризику. Особливої уваги потребує визначення хворих груп високого ризику для їхнього раннього обстеження та подальшого спостереження. Варто пам'ятати, що ризик кровотечі дуже динамічний, але його високий показник не є причиною для відмови від терапії ПОАК.

За даними метааналізу досліджень ефективності ПОАК порівняно з такою варфарину для профілактики інсульту в пацієнтів

із неклапанною ФП, доведено достовірну перевагу ПОАК перед АВК. Незважаючи на те, що рандомізованих клінічних досліджень прямого порівняння різних ПОАК досі не було проведено, у метааналізі показано, що серед чотирьох представлених на фармацевтичному ринку України препаратів (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) на тлі застосування апіксабану та дабігатрану частота випадків системної емболії чи інсульту нижча порівняно з іншими ліками. Обнадійливими є результати і щодо профілю безпеки апіксабану та едоксабану – великі кровотечі на тлі використання даних препаратів траплялися набагато рідше порівняно з іншими ПОАК та варфарином (табл. 1, 2) (Ruff et al., 2014).

У датському загальнонаціональному дослідженні також порівнювали ефективність та безпеку ПОАК і варфарину в 61 678 пацієнтів із ФП (Larsen et al., 2016). Відповідно до отриманих результатів, усі ПОАК є дієвими й безпечними альтернативами варфарину в реальних клінічних умовах. Однак ризик смерті, будь-якої або великої кровотечі був значно нижчим при використанні апіксабану та дабігатрану порівняно з варфарином (Larsen et al., 2016).

Для осіб із ФП, які проходять кардіоверсію, а також перед початком кожної кардіоверсії при ФП або тріпотінні передсердь рекомендоване призначення ПОАК якомога раніше. Пацієнти із ФП тривалістю ≥24 год, яким виконують кардіоверсію, мають приймати антикоагулянти упродовж не менш ніж чотирьох тижнів, навіть за умови успішної кардіоверсії та досягнення синусового ритму (ESC, 2020).

Крім того, у дослідженні NAXOS порівнювали апіксабан з АВК, ривароксабаном та дабігатраном за такими параметрами:

Табл. 1. Ефективність ПОАК порівняно із варфарином для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП: випадки інсульту або системної емболії

Дослідження	ПОАК (події)	Варфарин (події)	ВР (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	Значення Р
RE-LY (дабігатран)	134/6076	199/6022		0,66 (0,53-0,82)	0,0001
ROCKET AF (ривароксабан)	269/7081	306/7090		0,88 (0,75-1,03)	0,12
ARISTOTLE (апіксабан)	212/9120	265/9081		0,80 (0,67-0,95)	0,012
ENGAGE AF-TIMI 48 (едоксабан)	296/7035	337/7036		0,88 (0,75-1,02)	0,10
Комбінація (випадково)	911/29312	1107/29229		0,81 (0,73-0,91)	<0,0001
Гетерогенність: I ² =47%, p=0,13			0,5 ← 1,0 → 2,0	Переваги ПОАК	Переваги варфарину

Табл. 2. Безпека застосування ПОАК порівняно із варфарином для профілактики інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП: випадки великої кровотечі

Дослідження	ПОАК (події)	Варфарин (події)	ВР (95% ДІ)	ВР (95% ДІ)	Значення Р
RE-LY (дабігатран)	375/6076	397/6022		0,94 (0,82-1,07)	0,34
ROCKET AF (ривароксабан)	395/7111	386/7125		1,03 (0,90-1,18)	0,72
ARISTOTLE (апіксабан)	322/9088	462/9052		0,71 (0,61-0,81)	<0,0001
ENGAGE AF-TIMI 48 (едоксабан)	444/7012	557/7012		0,80 (0,71-0,90)	0,0002
Комбінація (випадково)	1541/29287	1802/29211		0,86 (0,73-1,00)	0,06
Гетерогенність: I ² =83%, p=0,001			0,5 ← 1,0 → 2,0	Переваги ПОАК	Переваги варфарину



Б.І. Голобородько

- ключовий показник ефективності – випадки інсульту та системної емболії;
- основний показник безпеки – епізоди великих кровотеч, що призводили до госпіталізації.

Було показано, що апіксабан виявляв переваги над різними референтами як щодо ефективності, так і безпеки (Van Ganse et al., 2020).

Борис Іванович детальніше зупинився на проблематиці COVID-коагулопатії, що вже стоїть на одному шаблі з гострим респіраторним синдромом та його ускладненнями як основними причинами смерті від коронавірусної хвороби. На цьому етапі вже проведено багато досліджень щодо ефективності застосування антикоагулянтів при COVID-19, в яких було підтверджено, що дана група препаратів чинить сприятливий вплив на перебіг захворювання та попереджає летальні випадки (Billet, 2020).

Дані щодо застосування антитромботичної терапії для запобігання тромботичним подіям та лікування у разі виникнення на тлі COVID-19 надали робочі групи п'ятих поважних медичних товариств, як-то Міжнародне товариство із тромбозу та гемостазу (ISTH), Північноамериканський форум тромбозу (NATF), Європейське товариство судинної медицини (ESVM), Міжнародний союз ангіології (IUA) та ESC. Згідно з рекомендаціями й позиційними документами вказаних спільнот, тромбози та кровотечі при респіраторній недостатності вірусної етіології становлять 53 і 16% відповідно. За тяжкому перебігу розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, на тлі якого у 25% випадків за європейськими даними та у 40% за даними Китаю розвивається тромбоемболія легеневої артерії. Тож зважаючи на невтішну статистику, важливо правильно обрати ефективний та безпечний антикоагулянт.

У цьому контексті доцільно згадати систематичний огляд та метааналіз досліджень C.S. Miller et al. (2017) щодо безпеки ПОАК, за результатами якого при застосуванні апіксабану виникала найменша кількість шлунково-кишкових кровотеч, а дабігатрану – інтракраніальних геморагій.

Наприкінці доповіді Б.І. Голобородько озвучив кілька ключових висновків:

1. Численні клінічні дослідження надали підґрунтя для рекомендацій щодо призначення ПОАК через схожі або кращі профілі ефективності й безпеки порівняно з АВК.
2. Дані великих реєстрів довели покращання профілактики інсульту після введення у практику ПОАК без зростання частоти великих кровотеч.
3. У клінічній практиці ретроспективний аналіз європейської та американської баз даних демонструє, що призначення апіксабану асоційоване зі значно нижчим ризиком як інсульту / системної емболії, так і великих кровотеч порівняно з АВК.

Підготувала **Ольга Маковецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0177

Досвід, тенденції та інновації у лікуванні ревматичних хвороб: сторінками VIII Національного конгресу ревматологів України

Із 26 по 29 жовтня 2021 р. у Києві відбувся VIII Національний конгрес ревматологів України. Захід включав засідання, майстер-класи та круглі столи, до яких у режимі реального часу могли дистанційно долучитися міжнародні й вітчизняні фахівці за допомогою онлайн-трансляції. Зокрема, у круглих столах, присвячених таким актуальним темам, як застосування біосимілярів, інгібіторів янус-кінази (JAK) та менеджмент пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ), взяли участь провідні українські ревматологи та спікери Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR).

Голова Української асоціації ревматологів, академік НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко зазначив, що проведення спільних сесій з EULAR сприятиме розширенню наукових і практичних зв'язків, а також інтеграції українських спеціалістів у європейський медичний простір.

Ера біосимілярів у ревматології



Круглий стіл «Усвідомлений підхід до використання біосимілярів» відкрив професор відділення ревматології та кафедри внутрішньої медицини III Віденського медичного університету Йозеф Смолен (Австрія), присвятивши доповідь застосуванню біосимілярів у ревматології. Він наголосив, що фармакологічні препарати слід використовувати раціонально, зокрема у дозах, що відповідають індивідуальним потребам пацієнтів упродовж адекватного періоду часу, та за можливою найнижчою ціною (для них або спільноти).

Згідно з оновленою настановою EULAR щодо ведення осіб із ревматоїдним артритом (РА), у перше діагностованих пацієнтів рекомендовано починати лікування із метотрексату (MTX) у комбінації з глюкокортикоїдами (ГК) короткої дії, щоб досягти покращення протягом трьох місяців та ремісії або низької активності захворювання упродовж шести місяців. Якщо мети не досягнуто, слід додати до терапії біологічні хворобомодифікуювальні антиревматичні препарати (ХМАРП) або інгібітори JAK (Smolen et al., 2020). Раніше, при черговому оновленні рекомендацій щодо лікування хворих на РА синтетичними та біологічними ХМАРП, було зазначено, що можна також застосовувати біосиміляри, які були затверджені Європейським медичним агентством (ЕМА) або Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA): інгібітори фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) адалімумаб, сертолізумаб, етанерцепт, голімумаб та інфліксимаб (Smolen et al., 2014).

На сьогодні у Європі існує 16 препаратів, зокрема біосимілярів, що модифікують перебіг захворювання. Біосиміляри — це терапевтичні продукти, які схожі в контексті, якості, ефективності й безпеки до вже зареєстрованих біологічних препаратів.

Професор Смолен також розглянув аспекти варіабельності тих чи інших характеристик антиревматичних засобів, пов'язаних зі змінами у процесі виробництва. Як приклад лектор навів результати власного дослідження, в якому порівнювали відповідь на оригінальний ритуксимаб та біосиміляр за критерієм Американської колегії ревматологів (ACR), вираженим як ACR20, що була досить подібною.

Натомість при вивченні оригінальних продуктів ритуксимабу та біосимілярів європейського й американського виробництва було встановлено схожу відповідь за спрощеним індексом активності захворювання (SDAI), але фармакодинаміка щодо кількості В-клітин відрізнялася. Основні відмінності через 52 тижні спостерігалися між ритуксимабом американського та європейського виробництва, тоді як показники біосиміляру знаходилися між відповідними значеннями цих оригінальних препаратів. Також було встановлено суттєву різницю в імуногенності між ритуксимабом європейського й американського виробництва, тоді як біосиміляр був ближчим до будь-кого з них, ніж вони між собою (Smolen et al., 2017). Вочевидь, компанії-розробники біосимілярів збирають величезну кількість фактів, щоб знайти найменшу варіацію із мінімальними ризиками.

Лектор також звернув увагу на питання переходу з оригінального препарату на біосиміляр та підкреслив, що відповідні дослідження було проведено для багатьох патологій (зокрема, псоріазу та РА). Було продемонстровано порівнянню ефективності у групах переключення терапії та серед пацієнтів, які продовжували отримувати оригінальний препарат (Griffiths et al., 2017; Weinblatt et al., 2018).

Широке використання біосимілярів, зокрема етанерцепту та інфліксимабу, сприяє покращенню доступу до препаратів та зменшенню фінансових витрат до 50% (Jensen et al., 2019). Водночас процес переведення з оригінального препарату на біосиміляр або перехід між біосимілярами потребує позитивної комунікації між пацієнтом та лікарем, від якої певною мірою залежить успіх лікування (Smolen et al., 2021).

Біосимілярні підходи у ревматології: чи існують ефективні й безпечні можливості?



Лікар-ревматолог вищої категорії, керівник Клініки сучасної ревматології (м. Запоріжжя), д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов розглянув біосимілярні підходи у ревматології. Він підкреслив, що ревматологія є провідною галуззю, де біосиміляри застосовують найчастіше. Зокрема, для лікування РА схвалено шість препаратів: адалімумаб, сертолізумаб, етанерцепт, голімумаб, інфліксимаб і ритуксимаб. Біосиміляри мають фізичні, хімічні та біологічні властивості, які дуже схожі на оригінальний засіб, при цьому клінічно значущої різниці між біосиміляром та оригінальним продуктом немає.

Позиція FDA щодо обґрунтування впровадження біосимілярів полягає в тому, що біопрепарати — ефективні, але дороговартісні. Ексклюзивність фармринку дозволяє виробникам встановлювати вищу ціну на біологічні засоби. Високі витрати обмежують доступність для пацієнтів, які не можуть дозволити собі їх придбати. Отже, впровадження біосимілярів має багато потенційних переваг, а саме:

- більше терапевтичних опцій;
- кращий доступ до ліків, що рятують життя;
- нижчі ціни.

Водночас усі біопрепарати, зокрема біосиміляри, можуть індукувати утворення антитіл проти ліків. Небажані імунні реакції інколи призводять до втрати ефективності терапевтичного білка, гострого імунного ефекту або навіть серйозних станів, що загрожують життю. Імуногенність є важливим критерієм для демонстрації

«біологічної подібності» в умовах переадресації та підтримує рішення лікарів щодо переходу на біосиміляр.

Також професор Рекалов детальніше зупинився на новому класі медикаментів, так званих покращених копіях (англ. BioBetter): рекомбінантних протеїнових препаратах того ж класу, як і наявний схвалений біологічний агент, які модифіковано для покращення порівняно з оригіналом. Модифікації здатні поліпшити ефективність, збільшити період напіввиведення, знизити токсичність та ризик імуногенності. Також «покращені копії» можуть мати простіший спосіб застосування або покращений режим дозування (Sharma et al., 2019).

Доступність до біологічних препаратів в Україні є низькою. Станом на жовтень 2021 р. в Україні зареєстровано п'ять біосимілярів ритуксимабу та по одному біосиміляру інфліксимабу, етанерцепту й адалімумабу.

Доповідач зазначив, що біосиміляри дозволяють розширити доступ до ефективної, але дорогої терапії, збільшують вибір лікувальних методик та допомагають знизити медичні витрати. Доступніші біосиміляри є стимулом для зниження вартості оригінальних продуктів. Заміна оригінальних біологічних агентів на біосиміляри у рандомізованих клінічних дослідженнях не продемонструвала зростання частоти побічних явищ та/або імуногенності. Стратегія переключення на біосиміляр є ефективною, безпечною та доцільною з точки зору співвідношення ціни й ефекту.

Показники активності захворювання при запальних артропатіях



Завідувач клінічного відділення ревматології та кафедри внутрішніх хвороб III Віденського медичного університету (Австрія), професор Деніел Алетаха розглянув показники активності захворювання при запальних артропатіях. Доповідач зазначив, що ремісія — це мета терапії РА, псоріатичного артриту (ПсА), аксіального спондилоартриту (Smolen et al., 2017). Зокрема, показниками ремісії при РА для клінічних досліджень та клінічної практики є критерії Буліна (Felson et al., 2011). Своєю чергою оцінки за шкалами активності захворювання РА DAS та DAS28 не є адекватними критеріями ремісії (van der Heijde et al., 2005). При терапії нецитокін-таргетними препаратами ремісії за DAS28 можна досягти так само часто, як і згідно з ACR70. Але якщо розглянути препарати, які є цільовими для інтерлейкіну (ІЛ)-6, картина буде зовсім іншою: показники ремісії за DAS28 вищі, ніж за ACR50, тобто кількість пацієнтів у стані ремісії є більшою, ніж тих, хто досягнув відповіді на 50%, що не зовсім правильно із клінічної точки зору.

Така ж ситуація спостерігається із таргетними препаратами ФНП- α . Тип терапії впливає на те, якою буде частота ремісії за DAS, тож цей критерій є недоцільним інструментом для оцінки ремісії при РА, оскільки, найімовірніше, відповідає низькій активності патології.





Щодо анкілозівного спондиліту (АС), зазвичай ремісію оцінюють за батьським індексом активності АС (BASDAI), що у кінцевому підсумку є відповіддю на перелік запитань, які відображають думки пацієнта щодо ефективності терапії, що, вочевидь, є не вельми об'єктивним (Garrett et al., 1994). Натомість, шкала активності АС ASDAS враховує як думки пацієнта, так і показник С-реактивного білка (Lukas et al., 2009).

При ПсА ремісію зазвичай оцінюють за індексом активності хвороби DAPSA, що включає кількість набряклих суглобів, суглобів із болем, оцінку болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та рівня С-реактивного білка (Schoels et al., 2016). Стосовно АС із позасуглобовою маніфестацією, для оцінки, зокрема, ентезиту зазвичай використовують чотири шкали – індекс ентезитів Мандера/Ньюкасл (MEI), маастрихтський індекс ентезитів при АС (MASES), канадський консорціум із вивчення спондилоартритів (SPARCC) та лідський ентезійний індекс (LEI).

Оцінка нігтів при псоріазі може бути проведена візуально або за допомогою індексу NAPSI окремо для кожного нігтя (Richtig et al., 2003). Стан шкіри при псоріазі визначають за індексом PASI, при цьому кількісна оцінка комбінується із якісною (Robinson et al., 2012).

Окрім того, професор Алетаха наголосив на проблемі мультипросторової оцінки, що актуалізує потребу чітко визначати мішені терапії та не забувати окремо розглядати той чи інший показник, оскільки від того, який саме демонструє активність патології, залежить його місце у лікувальному алгоритмі. Отже, цільова терапія є ключовою стратегією ведення осіб із хронічними запальними захворюваннями, а ідеальна мета – ремісія, яку також необхідно правильно визначати.

Питання зменшення базисної терапії



Старша наукова співробітниця ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Юлія Вікторівна Білявська присвятила виступ питанням зниження дозування препаратів у межах базисної терапії при ревматичних хворобах.

У цьому контексті спікерка представила результати опитування Асоціації ревматологів України, відповідно до якого 2/3 вітчизняних лікарів у своїй практиці використовують стратегію зниження, зокрема 50% – незалежно від діагнозу та першочергово зменшують дози синтетичних ХМАРП при комбінованій терапії. Запровадження такої лікувальної тактики має супроводжуватися ретельним моніторингом стану пацієнта. Окрім того, фінансова неспроможність є вагомою причиною оптимізації базисної терапії.

Із позиції доказової медицини найбільш доцільною є стратегія поступового зниження дози ХМАРП із подальшою повільною його відміною порівняно з одномоментним припиненням прийому препарату. При цьому ідеальні характеристики хворого для зменшення дозування ХМАРП не визначені (Schett et al., 2016). Своєю чергою зниження дози біологічних ХМАРП можливе лише у пацієнтів із довготривалою ремісією, оскільки залишкова активність захворювання є предиктором неефективності й неспроможності такого лікувального підходу. При клінічній необхідності та за умови відновлення повнодозової терапії ремісія у більшості випадків є досяжною та відновлюваною.

Так само зменшення дози синтетичних ХМАРП може призводити до наростання активності хвороби. При цьому рівень відповіді відновлюється при реініціації препарату.

Згідно з наявними настановами, підходи до послідовності відміни препаратів відрізняються. Зокрема, за рекомендаціями EULAR, якщо хворий перебуває

у стійкій ремісії після зниження дози ГК, можна розглянути зменшення дозування біологічного ХМАРП або таргетного синтетичного ХМАРП, за умови комбінованої терапії із синтетичними ХМАРП. Якщо і в цьому випадку в пацієнта зберігається стан стійкої ремісії, можливо розглянути зниження дози синтетичного ХМАРП (Smolen et al., 2020).

При цьому в усіх рекомендаціях провідних міжнародних спільнот (EULAR, APLAR, ACR) наголошено на ризиках загострення із потенційною ймовірністю рентгенологічного прогресування процесу.

На додаток, Ю.В. Білявська розглянула три стратегії деескалації, як-от:

1. Відміна одного препарату за умови повнодозового використання інших ліків у межах комбінованої терапії.
2. Зниження дози одного препарату, зокрема зменшення наполовину або збільшення інтервалів між введеннями, за умови повнодозового застосування інших ліків у режимі комбінованої терапії.
3. Поступове зниження дози препарату в монотерапії до досягнення найменш ефективної дози без можливості повної відміни.

Водночас варто зазначити, що за даними метааналізу зниження дози ХМАРП порівняно зі стандартним дозовим режимом не асоціювалось зі зміною профілю безпеки, зокрема, відсутня достовірна різниця щодо зниження ризиків серйозних інфекцій, серцево-судинних подій, малігнізації, летальних випадків тощо.

Також було окреслено концепцію зниження дозування ХМАРП, згідно з якою лікування до досягнення мети стає реальною частиною клінічної практики та передбачає використання різних способів залежно від конкретної клінічної ситуації. Ця концепція має розглядатися сумісно з пацієнтом за умови його перебування у стійкій ремісії (останні 6-12 місяців) та здійснюватися із поступовим зменшенням дози ХМАРП. Зниження дози ХМАРП потребує ретельного моніторингу активності процесу та у разі втрати контролю передбачає невідкладну інтенсифікацію/ескалацію терапії.

Під час сесії запитань та відповідей Йозеф Смолен зазначив, що на прийняття лікарем рішення щодо призначення оригінального препарату чи біосиміляру може вплинути тільки ціна, жодної іншої причини немає. Зокрема, прозвучало запитання стосовно того, як саме діяти, коли пацієнт після переключення з оригінального засобу на біосиміляр втратив відповідь на лікування. За словами професора, якщо пацієнт перейшов на біосиміляр, і його стан погіршився – цей препарат застосовувати вже не можна. Потрібно переходити на іншу молекулу, але в жодному разі не на інший біосиміляр того ж самого оригінального препарату.

Інгібітори JAK: мандрівка від механістичних досліджень до клінічної практики



Круглий стіл, присвячений застосуванню інгібіторів JAK, розпочав завідувач кафедри опорно-рухового апарату Оксфордського університету, керівник відділу експериментальної ревматології Центру дослідження артриту Великої Британії, професор Пітер Тейлор. У своїй доповіді він зосередив увагу на цитокінах, що використовують сигнальні шляхи через JAK-рецептори. Лектор зазначив, що сигнальні шляхи через JAK застосовують такі прозапальні цитокіни, як ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-23, GM-CSF, IFN-γ, IFN-α, протизапальні цитокіни ІЛ-10, а також невизначені – онкостатин М та ІЛ-22. Тяжкість РА залежить саме від балансу цитокінів, тому основна мета терапії полягає

у відновленні цього балансу та імунного гомеостазу. Отже, теоретично, якщо блокувати JAK (які зазвичай працюють у парах), можна покращити показники РА, у розвитку якого важливу роль відіграють ІЛ-15, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, IFN-γ, GM-CSF, що виконують різноманітні фізіологічні функції.

Лектор нагадав слухачам, що історія JAK розпочалася 1991 р. із відкриття JAK-1. Сьогодні є низка інгібіторів JAK, затверджених для терапії РА. Зокрема, у країнах Європи це препарати, що різняться за структурою та фармакологією, а також механізмом впливу на JAK, а саме:

- тофацитиніб;
- упадацитиніб;
- філготиніб;
- барицитиніб.

Було проведено дослідження щодо оцінки окремих JAK-інгібіторів, а також їх порівняння з терапією інгібіторами ФНП-α (Taylor et al., 2017). Зокрема, у пацієнтів із РА, які мали неадекватну відповідь на МТХ, барицитиніб асоціювався зі значним клінічним поліпшенням на відміну від плацебо та адалімумабу.

Селективність інгібіторів JAK відносна, і результати досліджень можуть відрізнятися залежно від типу аналізу та умов тестування. Чим нижча концентрація JAK-інгібітора, яка потрібна для того, щоб попередити будь-яку ферментативну активність JAK, тим кращим вибором буде саме цей препарат. Наприклад, тофацитиніб найефективніший щодо JAK-1 та JAK-3, барицитиніб – JAK-1 та JAK-22, тоді як упадацитиніб та філготиніб більш селективні до JAK-1.

Додавання JAK-інгібіторів до цільної крові допомагає зрозуміти, як довго вони діятимуть. Тофацитиніб у дозуванні 5 мг двічі на добу інгібує ІЛ-6 та ІЛ-21 протягом певного часу, але не всього дня, що може допомогти попередити імуносупресію. При цьому в зазначеному дозуванні препарат фактично не впливає на еритропоетин. Відповідно, таким чином можна виявити саме ті цитокіни, які будуть більше інгібуватися у разі використання кожного окремого JAK-інгібітора.

Підсумовуючи, доповідач зазначив, що цитокіни передають інформацію через специфічні рецептори і мають систему сигналів за допомогою різних внутрішньоклітинних шляхів. Своєю чергою JAK неймовірно важливі для великої родини цитокінів, що залучені до патологічної складової РА. На сьогодні найуспішніші низькомолекулярні інгібітори передачі сигналів цитокінів націлені на JAK.

Профіль безпеки JAK-інгібіторів



Старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Олексівна Гармій розглянула профіль безпеки JAK-інгібіторів. Зокрема, було актуалізовано такі основні питання безпеки JAK-інгібіторів, як тромбози, інфекції, серцево-судинні захворювання (ССЗ) та вагітність. Доповідачка зазначила, що в Україні зареєстровано два препарати JAK-інгібіторів – тофацитиніб та упадацитиніб, профіль безпеки яких вивчали у численних дослідженнях.

Тофацитиніб не підвищує ризику шлунково-кишкових перфорацій, венозних і артеріальних тромбозів та тромбоемболій, інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної (СС) смерті, загальної летальності, туберкульозу та опортуністичних інфекцій.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Натомість його застосування корелює із більшою ймовірністю серйозних інфекцій, як-то пневмонія, сечові інфекції, *Herpes zoster* (Cohen et al., 2020). Факторами ризику для розвитку інфекції *Herpes zoster* є доза тофацитинібу 10 мг два рази на добу (препарат у такій дозі застосовують для лікування запальних захворювань кишечника, доза ж для терапії РА — 5 мг двічі на добу), літній вік, регіон проживання (Азія), куріння, приймання ГК.

Профіль безпеки упацицитинібу в дозі 15 мг/добу за кількістю побічних реакцій зівставний із синтетичними ХМАРП (МТХ) та інгібіторами ФНП (адалімумаб).

У клінічних дослідженнях із застосуванням JAK-інгібіторів було доведено, що ризик СС-подій вірогідно більший у пацієнтів старшого віку з наявністю ожиріння, гіперліпідемії, цукрового діабету та артеріальної гіпертензії (Charles-Schoerman et al., 2019).

Тофацитиніб, за даними одного клінічного дослідження, підвищував ризик тромбозів у дозі 5 мг двічі на добу лише у пацієнтів, які мали ≥ 1 традиційний фактор СС-ризiku. Натомість у хворих із високим СС-ризиком варто детально аналізувати співвідношення користь/ризик перед призначенням JAK-інгібіторів (Mease et al., 2020).

Якщо порівнювати результати вагітності на тлі застосування тофацитинібу та у загальній популяції, частота вроджених вад, спонтанних абортів у пацієток із РА та псоріазом не перевищує таку в загальній популяції. Натомість кількість спонтанних абортів на тлі лікування МТХ майже вдвічі більша за популяційний рівень.

Відповідно до консенсусу EULAR, інгібітори JAK показані для застосування пацієнтам із запальними артритидами (РА, ПсА, АС) за попередньої неефективності синтетичної та/або біологічної терапії. Натепер немає даних стосовно переваги одного JAK-інгібітора над іншими з позицій ефективності або безпеки. Протипоказаннями для призначення JAK-інгібіторів є тяжкі активні (або хронічні) інфекції, зокрема туберкульоз та опортуністичні інфекції, онкопатології на момент лікування, тяжка дисфункція органів, зокрема захворювання печінки та ниркова недостатність, вагітність, лактація, а також рецидивуючі венозні тромбоемболії (навіть за умови приймання антикоагулянтів) (Nash et al., 2021). Не рекомендовано призначати ці препарати при значних гематологічних порушеннях (анемія <90 г/л, лімфопенія $<0,5-0,75 \times 10^9$ кл/л, нейтропенія $<1,0 \times 10^9$ кл/л).

Як зауважила Олена Олексіївна, зробити терапію тофацитинібом безпечною допоможуть скринінг на латентні вогнища інфекції, наявність традиційних факторів ризику СС-захворювань та венозних тромбозів, моніторинг рівня лімфоцитів і ліпідів упродовж лікування, призначення ліпідознижувальної терапії за необхідності.

Модифікація автоімунного запалення на основі JAK-інгібіторів



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко приділив увагу модифікації автоімунного запалення на основі JAK-інгібіторів. Доповідач розглянув нозології, при яких можна застосовувати препарати даного класу. Оскільки JAK-інгібітори потенційно

впливають на різні етапи автоімунних захворювань, інгібуючи ті чи інші цитокіни, спектр та масштаб цих ефектів є досить широким (СЧВ, вогнищева алопеція, atopічний дерматит тощо) (Virtanen et al., 2019).

Професор Яременко коротко зупинився на результатах рандомізованих клінічних досліджень застосування JAK-інгібіторів у хворих на активний ПсА, у котрих вже за два тижні від початку терапії спостерігалось достовірне суттєве покращення порівняно із початковими даними. Надалі ефективність наростала або залишалася на тому ж рівні протягом кількох місяців, тобто ефекту звикання або рикошету не було. Ці результати стосуються як оцінки перебігу захворювання самим хворим, так і визначення виразності болю за ВАШ, показників за шкалою оцінки втоми (FAS) та опитувальником про стан здоров'я пацієнта (PHQ-9) за індексом інвалідності (Strand et al., 2021).

Що стосується безпеки, у зазначених дослідженнях загальний показник JAK-інгібіторів був прийнятним для клінічної практики та не відрізнявся від такого інших класів протиревматичних засобів. Частота побічних ефектів у групах препаратів та плацебо була однаковою або незначно відрізнялась у бік збільшення інфекційних ускладнень при застосуванні JAK-інгібіторів.

Важливими є також результати рандомізованих клінічних випробувань JAK-інгібіторів у пацієнтів з АС, що не мали адекватної відповіді на ≥ 2 нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Зокрема, філготиніб у дозі 200 мг/добу порівняно із плацебо продемонстрував відповідь за критеріями Міжнародного товариства зі спондилоартриту (ASAS), зокрема ASAS20, через 12 тижнів у 75% хворих, за ACR40 — у 38% (40 та 19% у групі плацебо відповідно) (van der Heijde et al., 2018). Своєю чергою упацицитиніб по 15 мг/добу був ефективним через 14 тижнів за критерієм ASAS20 у 55% пацієнтів та ACR40 — у 52% (40 та 26% у групі плацебо відповідно) (van der Heijde et al., 2019). Нарешті, на тофацитинібі у дозі 5 мг двічі на добу через 16 тижнів за критерієм ASAS20 відповіли 56,4% осіб, а за ASAS40 — 40,6% (у групі плацебо — 29,4 та 12,5% відповідно) (Deodhar et al., 2020).

Водночас у дослідженні тофацитинібу в дозі 5 мг двічі на добу vs плацебо (I фаза) та барицитинібу по 2-4 мг/добу vs плацебо (II фаза) не вдалося отримати достовірного позитивного результату.

Щодо ефективності й безпеки JAK-інгібіторів у пацієнтів із первинним синдромом Шегрена, на сьогодні ще не завершилося жодне з досліджень, присвячених барицитинібу (I/II фаза, II фаза) та тофацитинібу (Ib-IIa фаза).

Також спектр потенційного застосування JAK-інгібіторів включає ідіопатичні запальні міопатії/дерматоміозит, ювенільний ідіопатичний артрит, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу, вогнищеву алопецію, псоріаз, atopічний дерматит, вітиліго та системну склеродермію. Ефективність препаратів вивчається у клінічних дослідженнях (Rosmarin et al., 2020).

На додачу, JAK-інгібітори застосовують у гастроентерології при лікуванні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, в гематології — при мієлофіброзі та істинній поліцитемії.

Також слід зазначити, що у пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями достовірно погіршується тяжкість перебігу та результатів COVID-19 при застосуванні JAK-інгібіторів як базисної терапії (гіршим за даними критеріями є лише ритуксимаб) (Regler et al., 2021).

На завершення, Олег Борисович перелічив переваги застосування JAK-інгібіторів у клінічній практиці, до яких належать (Bellinva et al., 2019):

- вплив на множинні цитокіни;
- пероральне приймання;
- швидкий початок дії (швидке покращення за багатьма критеріями ефективності, ефект протягом двох тижнів за оцінкою пацієнта, дозозалежність);
- сприятлива переносимість.

Водночас нерозв'язаними залишаються питання щодо кращої відповіді на певні препарати, чи є JAK-інгібітори пріоритетними засобами, та яка послідовність оптимальна, чи доцільно комбінувати біологічні й синтетичні ХМАРП із різними молекулярними мішенями, а також якою є безпека тривалого застосування цих ліків. Лектор висловив сподівання, що відповіді на ці запитання буде отримано найближчим часом.

Під час сесії запитань та відповідей Пітер Тейлор зазначив, що основним побоюванням щодо безпеки клінічного застосування JAK-інгібіторів особисто для нього є інфекційні ускладнення, ризик яких збільшується у 3-5 разів на 100 тис. пацієнтів. Хворим потрібно пояснювати,

що у разі появи таких симптомів, як нежить і біль у горлі, лікування JAK-інгібіторами варто зупинити. Це дасть можливість відновити адекватну імунну відповідь. Після одужання від інфекції терапію можна відновити.

Також можливою є реактивація *Herpes zoster*, але із цим можна впоратися у клінічній практиці. Вкрай рідко зустрічаються такі побічні явища, як венозний тромбоз, СС-події. Тому завжди потрібно оцінювати наявність факторів ризику. Так, у пацієнтів із високою ймовірністю тромбозу або СС-ускладнень JAK-інгібітори, ймовірно, не є найкращим варіантом. Але це відносні, а не абсолютні протипоказання.

Із приводу того, чи варто продовжувати терапію JAK-інгібіторами, якщо у хворих спостерігаються гематологічні ускладнення (нейтропенія, лімфопенія, анемія), професор наголосив, що відповідь залежить від того, наскільки потужними є зміни гематологічних параметрів пацієнта. Наприклад, якщо кількість лімфоцитів <500 , слід розглянути припинення застосування препарату. За нормалізації показників використання JAK-інгібітора можна відновити. Коли ж кількість нейтрофілів становить ≤ 1000 , вчиняють аналогічним чином. Доцільним є моніторинг гематологічних показників один раз на 2-3 місяці. Схожа ситуація із трансаміазами — якщо їх кількість збільшена у 2-3 рази, застосування JAK-інгібіторів варто призупинити та, можливо, зменшити дозу супутнього МТХ.

Зокрема, у настановах EULAR рекомендоване застосування JAK-інгібіторів після випадків неадекватних відповідей на лікування.

Вельми цікавим було обговорення питання щодо однакової клінічної ефективності JAK-інгібіторів у пацієнтів із РА та іншими імунозалежними артропатіями попри те, що різні препарати цієї групи по-різному впливають на кожну із чотирьох JAK. За словами П. Тейлора, варто завжди пам'ятати, що зазначені ліки інгібують багато цитокінів (кожен з яких важливий у патологічному процесі РА), наслідком чого є пригнічення первинних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-15), а також цитокінів, що не залежать від JAK (ФНП). Отже, із клінічної точки зору в різних пацієнтів ефективність JAK-інгібіторів буде схожою, проте фармакологічно вони варіюють. Тому, наприклад, у пацієнтів із порушенням функції печінки недоцільно використовувати філготиніб, а в осіб із дисфункцією нирок — барицитиніб, який виводиться нирками.

Олег Борисович Яременко, на додаток до зазначеного вище стосовно розмаїття фармакологічної дії JAK-інгібіторів, запропонував механістичний підхід, який полягає в тому, що «бажаючих скористатися послугами JAK» досить багато — десятки різних цитокінів, тоді як самих JAK — лише чотири. Тому існують певні складнощі у реалізації послуг цих «провідників». Тож при блокуванні входу (так само як і для великої кількості людей у метро) блокується низка процесів, залежних від цитокінів. Це частково пояснює те, чому JAK-інгібітори, які по-різному впливають на кожну з JAK, чинять однаковий клінічний ефект. До того ж це дозволяє припустити, що JAK-інгібітори можуть бути ефективними не лише при РА та інших ревматичних захворюваннях, але й широкому колі патологічних процесів, до патогенезу яких залучені патологічні цитокінові ланцюги.



Останні дані про системний червоний вовчак — світанок нового дня?



У межах круглого столу «Останні досягнення у менеджменті системного червоного вовчака» останні новини про СВЧ озвучив **завідувач відділення ревматології та клінічної імунології Медичного центру Університету Амстердама (Нідерланди), професор Роналд ван Волленговен**. Він зауважив, що у лікуванні СЧВ є реальна надія щодо суттєвих покращень найближчими роками. Це дуже комплексна та неоднорідна хвороба із різними клінічними проявами та довготривалими, інколи досить тяжкими, наслідками.

Пацієнти із СЧВ мають украй низьку якість життя та у 1,8 раза підвищений рівень смертності від усіх причин порівняно з особами відповідного віку та статі, при цьому відносний ризик найвищий у хворих віком 18-39 років (Vexelius et al., 2013; Bultink et al., 2020). Найчастіше пацієнти помирають не від самої хвороби, а від її довготривалих наслідків для різних органів та систем, а також результатів лікування.

Досягти успіху щодо покращення якості життя хворих можна за допомогою найбільш оптимальних лікарських засобів. Та поки триває розробка нових препаратів, можна застосовувати ті, що вже є в арсеналі, підбираючи найліпші стратегії лікування.

Тактика лікування СЧВ передбачає знаходження належної мішені для досягнення тих чи інших цілей у кожного конкретного пацієнта. Якщо через певний проміжок часу (1, 3, 6 місяців) мети не досягнуто, треба зробити наступний крок (Van Vollenhoven et al., 2014). Зазвичай найважливішим є досягнення ремісії, що є цілком реальним для багатьох хворих. Міжнародна робоча група DORIS визначає ремісію при СЧВ як (van Vollenhoven et al., 2021):

- 0 балів за індексом, що реєструє клінічні прояви хвороби (cSLEDAI);
- <0,5 (0-3) балів за загальною лікарською оцінкою (PhGA).

В-лімфоцити давно визнані мішенню патогенетичної терапії, та єдиний біологічний агент у Європі, що застосовують для впливу на них, — це бєлімумаб.

У пацієнтів із тяжкою формою СЧВ (активним проліферативним вовчаковим нефритом), терапія ритуксимабом приводила до зростання рівня відповіді на лікування та суттєвішого зниження вмісту антитіл до дволанцюгової ДНК (анти-дцДНК) і С3/С4, але не покращувала клінічні результати після 1-го року терапії (Rovin et al., 2012). Незважаючи на це, даний препарат сьогодні використовують як терапію порятунку при дуже тяжких формах СЧВ.

Натомість обінутузумаб, що є також моноклональним антитілом до CD20, але порівняно із ритуксимабом характеризується кращою проникністю у тканини, продемонстрував поліпшення функції нирок у пацієнтів, що отримували обінутузумаб зі стандартним лікуванням, перевершивши стандартну монотерапію на 22% (40 та 18% відповідно) (Furie et al., 2021).

Також доповідач нагадав про значну роль цитокінів у патофізіології СЧВ, блокувати які можна за допомогою інгібіторів контрольних точок. Одним із таких препаратів є барицитиніб — пероральний селективний інгібітор JAK-1 та JAK-2, що у дозі 4 мг значно зменшує симптоми активного СЧВ (Wallace et al., 2018). Тож не виключено, що після завершення досліджень барицитиніб стане новою стратегією терапії СЧВ.

Найбільш інноваційним аспектом лікування СЧВ є націлювання на патофізіологічні шляхи інтерферону. Так, пацієнти із СЧВ дуже часто мають активну систему інтерферону з високими значеннями у системному кровотоку внаслідок активації його продукції. Дослідження аніфрولумабу — моноклонального антитіла до рецептора інтерферону α , показали, що препарат суттєво знижував активність захворювання порівняно із плацебо в багатьох клінічних кінцевих точках у пацієнтів із помірним та виразним СЧВ (Furie et al., 2017). Результати III фази підтвердили ефективність терапії аніфролумабом (Mogand et al., 2020). FDA затвердило аніфролумаб для лікування СЧВ, ЕМА оприлюднить рішення наприкінці поточного року.

Ще одним перспективним препаратом для пацієнтів із СЧВ є ВІВ059 — гуманізоване моноклональне антитіло, що спрямоване на антиген-2 дендритних клітин крові (BDCA2) та зменшує продукцію інтерферону, яке наразі знаходиться у дослідженні II/III фази, але вже

демонструє позитивний вплив щодо уражень шкіри (Werth et al., 2020).

Як зазначив насамкінець професор ван Волленговен, краще розуміння імунології СЧВ зумовлює появу нових лікарських засобів. Комбіновані результати усіх докладених зусиль можуть суттєво змінити терапію СЧВ найближчим часом, тож слід очікувати на значні прориви у лікуванні.

Проблема кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із СЧВ



Віце-президент Асоціації ревматологів України, д. мед. н., професор Іванович Роман Іванович Яцишин висвітлює проблему СС-ризик у осіб із СЧВ. Як засвідчив спікер, у пацієнтів із СЧВ насамперед можуть бути наявні СС-ураження, які супроводжуються гіперпродукцією рідини: перикардит, міокардит, хвороба коронарних артерій, захворювання клапанної структури. Загалом ризик ССЗ у хворих на СЧВ є значно вищим, ніж в осіб із цукровим діабетом та у загальній популяції (8,99; 7,07 і 2,36 відповідно). Отже, за наявності ССЗ у пацієнтів із СЧВ (як спричинених СЧВ, так і коморбідних патологій) необхідний постійний ретельний моніторинг.

Можливі механізми розвитку ССЗ при СЧВ передбачають такі, як:

- запалення;
- дисліпідемія;
- артеріальна гіпертензія;
- запалення нирок;
- вироблення автоантитіл та антифосфоліпідних антитіл;
- перекисне окиснення ліпідів;
- підвищене утворення атеросклеротичних бляшок.

Роман Іванович підкреслив, що біологічні агенти (Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли, дендритні клітини, моноцити/макрофаги тощо) можуть запускати запальний синдром при СЧВ. Анти-дцДНК змінюють ключові молекулярні процеси, які керують специфічною та скоординованою імунною/судинною активацією, що є потенційним інструментом для лікування цієї супутньої патології (Patiño-Trives et al., 2021).

Сьогодні доступні інструменти, зокрема опитувальники та калькулятори (FRS, mFRS, QRISK2, QRISK3, SLECRE), які дозволяють прогнозувати СС-ризик саме у зазначеної групи пацієнтів (Sivakumaran et al., 2021). SLECRE вважається золотим стандартом, оскільки має найвищу чутливість: враховує вік, стать, систолічний артеріальний тиск, рівень холестерину, статус куріння, цукровий діабет, середній індекс активності СЧВ, наявність вовчакового антикоагулянту та низький середній рівень С3 при генеруванні 10-річного ризику ССЗ.

Своєю чергою у перехресному дослідженні було встановлено позитивний вплив середньоморської дієти на активність захворювання та СС-ризик у пацієнтів із СЧВ. Збільшення споживання таких продуктів, як оливкова олія, фрукти, овочі, риба тощо та утримання від червоного м'яса і м'ясних продуктів, цукру й випічки асоціювалося зі зменшенням виразності клінічної активності захворювання та розвитку ССЗ у хворих на СЧВ (Rosovi-Gerardino et al., 2021). Також встановлено, що перехід від малорухливого способу життя до помірно/інтенсивної фізичної активності сприятливо корелює зі зниженням СС-ризик у осіб із СЧВ (Leggeet al., 2020).

Планування вагітності при СЧВ



Завідувачка ревматологічного відділення № 2 КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», к. мед. н. Тетяна Олександрівна Меффорд присвятила доповідь плануванню вагітності при СЧВ. Вона зазначила, що ризики вагітності залежать від пошкодження органів, які розвинулися протягом СЧВ (тяжкості хвороби), активності захворювання

на момент планування вагітності та у попередні шість місяців, лікарських засобів, які застосовує пацієнтка, наявності антитіл, а саме анти-Ro/SSA, анти-La/SSB та антифосфоліпідних. Тож оцінку зазначених факторів потрібно проводити на етапі планування вагітності, оскільки найголовніше — це правильно обраний час.

Протипоказаннями для вагітності, що значно підвищують ризик для матері, є виразна ниркова чи серцева недостатність, тяжке ураження клапанів серця або виразна легенева гіпертензія.

Що стосується оцінки активності захворювання, ризик загострення СЧВ при вагітності підвищується на 58% у жінок з активним та на 8% — неактивним СЧВ. Значна активність захворювання впродовж шести місяців до зачаття асоційована із 4-кратним підвищенням ризику переривання вагітності. З цього приводу існує рекомендація щодо призначення лікування до низької активності хвороби препаратами, які дозволені для використання при вагітності протягом півроку (Sammaritano et al., 2020).

Лекторка наголосила на важливості оцінки лікарських засобів, які отримує пацієнт. Зокрема, циклофосфамід впливає на фертильність як чоловіків, так і жінок. Також слід оцінити препарати, які хворий приймав протягом 3-6 місяців, за потреби (якщо вони несумісні з вагітністю) — замінити на допустимі ліки та оцінити ефективність і безпеку цієї терапії. На особливу увагу заслуговують препарати, використання яких заплановане протягом вагітності (I, II, III триместри) та періоду лактації.

При призначенні препаратів для лікування СЧВ у пацієнтки обов'язково слід дізнатися — чи планує вона вагітність у наступні 12 місяців, та обговорити питання контрацепції, оскільки інсують гормональні засоби, протипоказані при СЧВ.

На початку вагітності рекомендовано продовжувати використання гідроксихлорохіну, якщо пацієнтка його приймає, або розпочати його застосування (за відсутності протипоказань). Корекцію терапії необхідно проводити, беручи до уваги наявність тих чи інших антитіл у пацієнтів. Лабораторне обстеження щодо активності захворювання здійснюють принаймні один раз на триместр.

У період лактації необхідно виключити лефлуномід, циклофосфамід, мікофенолату мофетил, метотрексат, талідомід та з обережністю призначати преднізолон у дозі більш як 20 мг/добу (при дозі >20 мг слід відтермінувати годування на 4 год).

У підсумку Т.О. Меффорд зазначила, що вагітність має бути запланованою, адже правильно обраний час є запорукою успішної вагітності (4-6 місяців низької активності захворювання). Важливий контроль за препаратами до, під час вагітності та у період лактації, при цьому слід заздалегідь обговорити з пацієнткою (та партнером) можливі ризики.

Під час сесії запитань та відповідей **Роберт ван Валленговен** зазначив, що коли пацієнти досягають ремісії (6 місяців, 1 або 2 роки), при прийнятті рішення стосовно відміни терапії необхідно зважати на особливості її перебігу. Відтак, якщо йдеться про низькі дози ГК, відсутні побічні явища та низькі ризики на тлі позитивних ефектів — лікування варто продовжувати. Щодо імуносупресивних, біологічних агентів, голіумабу, питання є ще складнішим, оскільки наслідком припинення терапії часто буває рецидив. Отже, якщо лікування добре переноситься, його не слід припиняти.

Якщо пацієнт знаходиться у стані ремісії впродовж двох років, можна розглянути подальшу відміну імуносупресивних препаратів або голіумабу, збільшуючи інтервали між їх застосуванням. При цьому, згідно з визначенням DORIS, критерії ремісії не включають рівні анти-дцДНК, тож відсутність клінічних проявів є достатнім свідченням ремісії, але, звісно, у такому разі ймовірність рецидиву є дещо вищою.

У пацієнтів із тяжкою формою захворювання та виразними клінічними проявами доцільно перевіряти рівні анти-дцДНК кожні три місяці. В інших випадках це можна робити один раз на рік.

Стосовно відміни призначених препаратів через їх кардіотоксичні ефекти **Роман Іванович Яцишин** підкреслив, що при застосуванні гідроксихлорохіну у високих дозах можливе подовження інтервалу QT, а при тривалому — розвиток серцевої недостатності. Це актуалізовано необґрунтовано широким використанням даного препарату як «порятунку» при боротьбі з COVID-19 унаслідок гіперактивної промоції.

Також під час дискусії **Тетяна Олександрівна Меффорд** зазначила, що відповідно до сучасних рекомендацій пацієнткам із СЧВ недоцільно збільшувати дозу ГК за 2-3 місяці до пологів.

Підготувала **Олександра Демецька**



ТРАЙКОР®

Фенофібрат

Фізіотенс®

Моксонідин

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 блістері, по 1, або по 2, або по 7 блістерів у картонній коробці; по 28 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці РП №UA/0315/01/01, наказ МОЗ України 1504 від 16.08.2018.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. 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 біліарний 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). Циклоспорин – слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. 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 значимим. 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. Функція печінки. 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 приділяти 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 складу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід заподозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судорогами 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. Функція нирок. 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 лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-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 $\geq 1/100$; 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. Виробники. Ірландські Лабораторії Фурньє Лімітед, Ірландія. Рецфарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 29.05.2019. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®)

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: № UA/0315/01/01, № UA/0315/01/02, № UA/0315/01/03 дійсні безстроково. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТХ 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 нижче 50 уд/хв); АВ-блокаді II та III ступеня; серцевій недостатності. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними засобами призводить до адитивного ефекту. Одночасне призначення трициклічних антидепресантів з моксонідином не рекомендовано. Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного призначення слід уникати), транквілїзаторів, алкоголю, седативних та снодійних засобів. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні. Не можна виключити взаємодії з іншими агентами, що виводяться шляхом тубулярної екскреції. Біодоступність глібенкламіду при пероральному застосуванні знижувалася на 11 %. Особливості застосування. З обережністю слід застосовувати моксонідин пацієнтам зі схильністю до розвитку атріовентрикулярної блокади, пацієнтам із тяжкою шемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, пацієнтам із 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 у комбінації з β -адреноблокатором і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити β -адреноблокатор, а потім через кілька днів – моксонідин. Раптове припинення терапії моксонідином не рекомендується; натомість 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 протягом вагітності, якщо немає нагальної потреби. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, хворих, які знаходяться на гемодіалізі, початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброї переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю та хворих, які знаходяться на гемодіалізі, і до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Тривалість застосування не обмежується. Хоча у ході обмеженого числа досліджень після раптової відміни прийому моксонідину прояву контррегуляторної артеріальної тиску (ефекту відміни) не відзначалося, різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується усіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Побічні реакції. Найчастіші побічні ефекти при прийомі моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, астенію та сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після перших кількох тижнів лікування. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Майлан Лабораторієз САС, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФІЗІОТЕНС® (PHYSIOTENS®) від 16.08.2018.

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80
Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.



UCKR 2198323

Клініко-фармакологічні аспекти лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперліпідемією

За матеріалами І Національного конгресу «Серце та судини» (4-7 листопада 2021 року, м. Одеса)

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається суттєвою медико-соціальною проблемою в Україні. Ця патологія спричиняє розвиток значних ускладнень та зростання смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ). Найчастіше АГ та гіперліпідемія – два фактори, які «йдуть» пліч-о-пліч і знижують якість життя пацієнта. Проблеми вибору оптимального лікування присвятив свою доповідь завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Микола Валентинович Хайтович.

Патогенетичний механізм розвитку та фактори ризику ССЗ

За наявними даними, в Україні 67% летальних випадків спричинені ССЗ (УУН, 2014). Водночас у європейських країнах зі сталим економічним розвитком ситуація у цьому напрямку покращується. Так, у трьох країнах східної Європи (Україна, Білорусь, Російська Федерація) ризик смерті від ішемічної хвороби серця серед чоловіків віком 50-54 роки був вищий, ніж у французів 75-79 років (Nichols et al., 2014).

Професор Хайтович звернув увагу слухачів на патогенетичний механізм розвитку судинного ремоделювання, а саме імунологічного запалення як фактора, що спричиняє патологічні зміни у судинах. Серед них слід відзначити порушення прохідності судин, що спричиняє:

- розвиток атеросклерозу;
- прогресування АГ;
- виникнення серцево-судинних (СС) ускладнень.

До модифікованих факторів СС-ризiku за шкалою SCORE доцільно віднести соціальну депривацію як першопричину багатьох ССЗ, ожиріння (зокрема центральне) за даними вимірювання індексу маси тіла та окружності талії, гіподинамію, психосоціальний стрес. Також значення мають сімейний анамнез передчасного ССЗ (чоловіки <50 років, жінки <55 років), автоімунні та інші запальні захворювання, основні психічні розлади, лікування ВІЛ-інфекції, фібриляція передсердь, гіпертрофія лівого шлуночка, хронічне захворювання нирок, синдром обструктивного апное сну тощо.

Посуднення підвищеного АТ і гіперліпідемії

Особливу увагу варто приділити поєднанню підвищеного АТ та гіперліпідемічних порушень, а саме збільшенню вмісту ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНШ), гіпертригліцеридемії. Така коморбідність асоційована із вищими ризиками, особливо за умови зростання рівнів так званих малих щільних ЛПНШ.

Чим же небезпечні малі щільні ЛПНШ? Вони не зв'язуються з рецепторами печінки, через що не можуть виводитись із кровотоку, за рахунок малих розмірів агресивно проникають до судинної стінки та затримуються в ній, більш схильні до ліпопероксидації, підвищують синтез тромбосану й активність тромбоцитів, спричиняють розвиток дисфункції ендотелію. Таким чином, зростання рівня малих щільних ЛПНШ зумовлює не лише атерогенні зміни, але й подальше прогресування АГ.

Підходи до лікування

Сьогодні активно вивчаються мішені антигіпертензивної, протизапальної терапії як нового напрямку контролю АГ. Доведено, що агоністичний вплив на рецептори активації проліферації пероксисом (PPAR α) знижує активність молекул адгезії та блокує синтез фібрину, що зменшує функцію згортання і покращує реологічні властивості крові, а також фактор росту судин, що зупиняє проліферацію клітин гладеньких м'язів і ріст нових неповноцінних судин. Окрім того, відбуваються зменшення набряку судинної стінки за рахунок блокади ферменту альдозоредуктази та збільшення просвіту судин шляхом усунення вазоспазму. На додаток, агоністичний вплив на PPAR α чинить протизапальну дію шляхом зменшення вироблення медіаторів запалення (фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів тощо) (Lefebvre et al., 2006).

Також спікер підкреслив окремі положення настанов Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018), що передбачають призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів (БМК) та тіазидними або тіазидоподібними діуретиками. Дотримання цих рекомендацій обов'язкове для зменшення ускладнень та ураження органів-мішеней.

Серед нефармакологічних втручань важливими є зміни способу життя для підвищення ефективності лікування, такі як (Williams et al., 2018):

- зниження надлишкової ваги;
- збільшення фізичної активності;
- зменшення надходження в організм солі;
- включення у раціон більше овочів та фруктів;
- повноцінний нічний сон;
- відмова від куріння;
- обмеження вживання алкоголю;
- контроль стресу.

Загалом натеper розроблено чіткі алгоритми щодо лікування АГ. Терапія має включати комбінацію двох антигіпертензивних засобів, а якщо контролю АТ не досягнуто – додають третій препарат (Whelton et al., 2017). Однак 72,1% пацієнтів з АГ не вдається досягти цільового рівня АТ через три місяці регулярної подвійної антигіпертензивної терапії гіпотензивними препаратами основних груп (Gradman et al., 2013). Це диктує необхідність перегляду антигіпертензивного лікування та пошуку нових підходів.

За словами доповідача, існує етапність призначення гіпотензивних ліків. Якщо на тлі застосування 3-4 препаратів АТ достатньою мірою не контролюється, необхідно переконатися, що пацієнт ретельно виконує призначення лікаря. Крім того, слід з'ясувати, чи приймає хворий нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), психостимулятори, фітопрепарати на основі звіробою, які нівелюють антигіпертензивний ефект гіпотензивних засобів. Якщо ж усі перелічені фактори виключені, є підстави констатувати резистентну АГ та змінити стратегію лікування.

У цьому контексті доцільно звернути увагу на препарат центральної дії моксонідин, що впливає на симпатичну активність, а саме на імідазолінові рецептори, і частково блокує утворення норадреналіну. Моксонідин забезпечує виразний ваготропний ефект та характеризується незначною кількістю побічних явищ за рахунок низької афінності до α_2 -адренорецепторів.

Дослідження ефективності моксонідину довели, що препарат чинить кардіо- та васкулопротективну дію, сприяє зниженню кетохоламінів у крові, має нефропротекторні властивості. У пацієнтів із метаболічним синдромом препарат продемонстрував найбільшу ефективність завдяки додатковому впливу на метаболічні порушення, а саме зменшення інсулінорезистентності, вмісту лептину в сироватці крові, поліпшення ліпідних параметрів та зниження ваги (Fenton et al., 2006; Sharma et al., 2004).

Моксонідин добре поєднується з іншими гіпотензивними засобами, що підвищує якість антигіпертензивної терапії. Так, в обсерваційному проспективному дослідженні Abellan et al. (2005) застосовували оригінальний препарат моксонідину **Фізіотенс**[®] у дозі 0,4 мг у комбінації зі стандартними антигіпертензивними ліками протягом шести місяців. Така схема лікування забезпечила зниження систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у середньому на 23 і 12,9 мм рт. ст. відповідно (рисунк).

Важливі фармакокінетичні особливості препарату **Фізіотенс**[®]:

1. Біодоступність при пероральному прийманні (90%).
2. Швидкий початок дії (T_{max} – 1 год).
3. Швидко врівноважується концентрація у крові: $T_{1/2}$ – 2,5 год (5 год).
4. Відсутній ефект першого проходження через печінку.
5. Вживання їжі суттєво не впливає на біодоступність.

Якому ж варіанту слід віддавати перевагу: генерику чи оригінальному препарату? У дослідженні В.В. Руксін

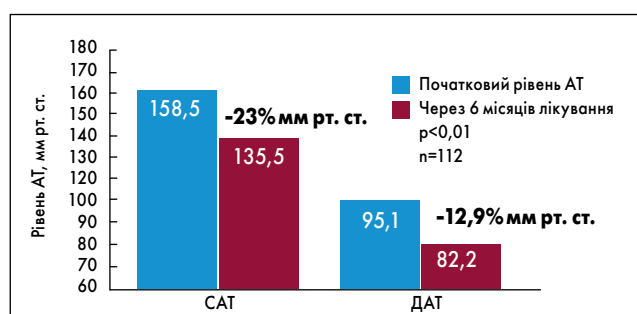


Рисунок. Середнє зниження САТ і ДАТ при застосуванні моксонідину додатково до стандартної антигіпертензивної терапії



М.В. Хайтович

та співавт. (2015) порівнювали ефективність препарату **Фізіотенс**[®] як оригінального моксонідину із генеричними молекулами при гіпертонічному кризі (АТ – 200/110 мм рт. ст.). Під наглядом перебували 179 пацієнтів, середній вік яких становив 68 років, із тривалим анамнезом АГ (близько 22 років). Було показано, що терапевтичний ефект препарату **Фізіотенс**[®] відрізнявся від генериків. Після прийому препарату **Фізіотенс**[®] на 25% більше пацієнтів досягали нормального АТ впродовж 30 хв, ніж після застосування генеричних моксонідинів.

Ще одним важливим аспектом є хронічне запалення в судинах, яке часто пов'язується із дисліпідемією. Включення у лікувальну тактику не лише статинів, але й фібраторів як додаткової терапії сприяє зниженню СС-ризiku, зменшенню загальної смертності на 32% та запобіганню розвитку ішемічної хвороби серця на 34% (Zhu et al., 2020).

В актуальній європейській настанові ведення пацієнтів із гіперхолестеринемією з'явилися рекомендації щодо застосування фібраторів у комбінації зі статинами (ESC/EAS, 2019). Так, використання цієї стратегії є доцільним у пацієнтів групи високого ризику із концентрацією тригліцеридів (ТГ) >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) незважаючи на статинотерапію (*IIb, C*). Також фенофібрат можна застосовувати в комбінації зі статинами з метою первинної профілактики у пацієнтів із цільовим рівнем холестерину ЛПНШ і вмістом ТГ >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) (*IIb, B*).

На додаток, М.В. Хайтович наголосив на необхідності контролю вегетативної регуляції, зокрема зниження надлишкової симпатичної активності. У цьому контексті моксонідин (**Фізіотенс**[®]) має низку переваг:

- чинить центральну дію, зменшуючи периферичну симпатичну активність, знижує загальний периферичний судинний опір;
- сприятливу переносимість;
- низький потенціал для медикаментозних взаємодій;
- відрізняється від генериків за фармакодинамікою;
- може застосовуватися як допоміжний засіб при лікуванні АГ і неускладненому гіпертензивному кризі;
- покращує метаболічний профіль у пацієнтів з АГ та ЦД, метаболічним синдромом;
- може використовуватися у пацієнтів з АГ і супутніми бронхіальною астмою та/або хронічним обструктивним захворюванням легень.

Протизапальна терапія – дуже важливий напрям у лікуванні пацієнтів із ССЗ, зокрема з дисліпідемією. Як було зазначено вище, для профілактики кардіальних подій слід звернути увагу на комплексне застосування статинів із фібратами для корекції обміну ліпідів. Окрім впливу на рівень ТГ, препарати цього типу активують фермент ліпопротеїніпазу, який відповідає за регуляцію ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Саме комплексне застосування даних ліків максимально знижує ризик розвитку атеросклерозу і його ускладнень.

Фенофібрат (**Трайкор**[®]) є ефективним щодо покращення ліпідного профілю і зменшення ймовірності розвитку великих кардіальних подій. Також слід відзначити його помірний вплив на СУР2С9, тож пацієнтам із ЦД, які приймають похідні сульфонілсечовини, потрібно ретельніше контролювати рівень глюкози.

Трайкор[®] відрізняється високою біодоступністю та має хороший профіль безпеки. Оскільки препарат метаболізується лише у II фазі, його можна призначати літнім хворим і навіть пацієнтам із помірними порушеннями функцій печінки.

Підготувала Мар'яна Гнатів



Антикоагулянтна терапія венозних тромбоемболій: у фокусі едоксабан

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це оклюзія основного стовбура чи гілок легеневої артерії частинами тромбу, які формуються у венах великого кола кровообігу чи порожнинах правих відділів серця і переносяться в мале коло кровообігу із плином крові. Венозний тромбоз будь-якої локалізації може ускладнитися розвитком ТЕЛА. Найбільшу загрозу становить басейн нижньої порожнистої вени, із тромбоутворенням у якому пов'язано близько 90% всіх епізодів ТЕЛА. Часта причина ТЕЛА (70%) – гострий тромбоз вен ілеофemorального сегмента та проксимальних відділів глибоких вен нижніх кінцівок, тому тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок і ТЕЛА розглядають як єдиний синдром, який отримав назву «венозний тромбоемболізм», або «венозні тромбоемболії» (ВТЕ).

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ВТЕ становить 1-2 випадки на 1 тис. населення за рік, при цьому в ТГВ вона дещо вища, ніж у ТЕЛА [1]. На жаль, ТЕЛА була і лишається дуже загрозливим станом. Щорічно від ТЕЛА помирає понад 500 тис. людей у країнах ЄС та близько 300 тис. хворих у США [1, 2].

Незважаючи на відзначену останнім часом тенденцію до зниження, госпітальна летальність при цьому захворюванні досі на високому рівні – у межах від 8 до 12%. Окрім ТЕЛА, ще одним грізним ускладненням ТГВ є посттромбофлебітичний синдром, який суттєво обмежує якість життя пацієнтів, а у складних випадках може стати причиною ампутації кінцівки або смерті.

Ключові принципи лікування ВТЕ

Основою лікування ВТЕ є антикоагулянтна терапія (АКТ), яку слід починати якомога раніше ще на етапі діагностики (тільки при підозрі на ВТЕ) і проводити щонайменше протягом трьох місяців (за відсутності протипоказань) [3]. АКТ має декілька етапів. Початковий (або лікувальний) триває залежно від обраного антикоагулянту від 5 до 21 дня. На цій стадії можуть застосовуватися парентеральні препарати або ж прямі оральні антикоагулянти (ПрОАК) ривароксабан чи апіксабан у терапевтичних дозах. Подальша АКТ спрямована на профілактику повторних ВТЕ. Вона включає обов'язковий для всіх пацієнтів етап тривалої терапії (до трьох місяців) та у деяких хворих – пролонгованого лікування (рисунк).

У більшості пацієнтів із ТЕЛА на етапах діагностичного пошуку і первинної оцінки ступеня тяжкості захворювання доцільно призначати парентеральну АКТ. Препаратами вибору на цьому початковому етапі є низькомолекулярні гепарини (НМГ) або фондапаринукс у лікувальних дозах [4, 5]. У хворих на ТЕЛА високого ризику пріоритетним вважається застосування внутрішньовенного нефракціонованого

гепарину (НФГ) під контролем активованого тромбoplastинного часу, а НМГ розглядають як альтернативні препарати.

Після лікувального парентерального етапу, тривалість якого становить у середньому 5-7 днів, більшість пацієнтів переводять на приймання пероральних антикоагулянтів. ПрОАК (апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан) є препаратами вибору для даної фази терапії. Вони мають порівнянну з варфарином ефективність щодо попередження повторних ВТЕ та смерті, але асоційовані з суттєво (приблизно на 40%) нижчим ризиком геморагічних ускладнень [6]. Тому антагоністи вітаміну К (АВК) для вторинної профілактики ВТЕ на даний час перейшли у категорію препаратів другої лінії.

Якщо все ж таки прийняте рішення призначити АВК, лікування слід починати паралельно з іншим антикоагулянтом (НМГ, ПрОАК тощо), відміна якого можлива тільки після досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах 2,0-3,0 протягом принаймні двох днів поспіль. Подальша терапія АВК вважається ефективною та безпечною, лише якщо понад 70% вимірювань МНВ знаходяться у вказаному інтервалі.

Іноді може виникати потреба у подовженні застосування антикоагулянтів протягом більш ніж трьох місяців (пролонгована фаза терапії). Таке рішення приймають на підставі оцінки тромботичних та геморагічних ризиків для кожного конкретного пацієнта. Надалі доцільність призначення АКТ слід визначати щомісяці [3].

Отже, препаратами вибору для вторинної профілактики ВТЕ (крім вагітних та деяких пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, особливо шлунково-кишкового тракту [ШКТ]) є ПрОАК. У межах клінічних досліджень були протестовані такі препарати, як:

- прямий інгібітор тромбіну дабігатран;
- блокатори Ха-фактора апіксабан, едоксабан та ривароксабан.

Зважаючи на передбачувану біодоступність та фармакокінетику цих ліків, ПрОАК можуть призначатися у фіксованих дозах та не потребують лабораторного контролю. Додатковими перевагами цих препаратів є швидкий початок/припинення дії та менш значуща взаємодія з іншими медикаментами і продуктами харчування, ніж у АВК.

Лікарі в Україні вже мали можливість впевнитися в ефективності та безпеці трьох ПрОАК апіксабану, дабігатрану й ривароксабану, які за останні 5-6 років стали основою терапії та вторинної профілактики ВТЕ. Цьогоріч був зареєстрований ще один ПрОАК едоксабан. Які ж особливості та переваги цього препарату в осіб із ВТЕ?

Едоксабан, як і ривароксабан та апіксабан, є селективним прямим інгібітором активованого Ха-фактора згортання крові, на відміну від дабігатрану, який селективно пригнічує Па-фактор (тромбін). Інгібування фактора Ха в каскаді згортання крові приводить до зменшення утворення тромбіну, а отже – формування та прогресування тромбів.

Пікові концентрації у плазмі крові досягаються через 1-2 год після перорального приймання едоксабану. Біодоступність препарату становить приблизно 62%. На відміну від ривароксабану, приймання їжі суттєво не впливає на фармакокінетику едоксабану. У плазмі едоксабан циркулює переважно у незмінній формі, кількість метаболітів є мінімальною. Біля половини від прийнятої дози препарату виводиться із сечею, інша половина – через кишечник. Понад 70% едоксабану елімінує у незміненому вигляді, при цьому період напіввиведення становить 10-14 год [7].

Порушення функції нирок збільшує плазмову концентрацію препарату в середньому на 32% при кліренсі креатиніну (КК) 51-80 мл/хв та на 72% при КК <30 мл/хв порівняно з суб'єктами із нормальною функцією нирок. Не було виявлено істотних змін у фармакокінетиці едоксабану при печінковій недостатності легкого та помірного ступеня [7].

Приймання деяких інгібіторів Р-глікопротеїну супроводжується підвищенням концентрації едоксабану в плазмі крові, тому потребує корегування (зменшення вдвічі) дози [8]. До таких препаратів відносяться циклоспорин, кларитроміцин, дронедарон, еритроміцин, кетоконазол, ітраконазол, тамоксифен. При цьому застосування інших інгібіторів Р-глікопротеїну, як-от амідарон, хінідин і верапаміл у терапевтичних дозах, суттєво не впливає на сироватковий вміст едоксабану, а також його ефективність та безпеку, тому не потребує



О.М. Пархоменко



Я.М. Лутай

корекції дози [9]. І навпаки, рифампіцин або інші індуктори Р-глікопротеїну (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або звіробій звичайний) можуть спричинити зниження концентрації едоксабану в плазмі крові. Тому ці препарати слід застосовувати з обережністю при проведенні АКТ едоксабаном.

Специфічний антидот проти інгібіторів Ха-фактора згортання крові андексанет альфа на даний час в Україні не зареєстрований. Утім він схвалений для застосування у США Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) та умовно авторизований (проходить додаткову перевірку із наявністю на фармринку) Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) у країнах ЄС [10]. Було показано, що інфузія чотириккомпонентного концентрату протромбінового комплексу в дозі 50 МО/кг дозволяє припинити дію едоксабану через 30 хв після завершення його введення [11].

Аналіз ефективності й безпеки терапії едоксабаном у пацієнтів із ВТЕ

Ефективність та безпеку застосування едоксабану в пацієнтів із ВТЕ було показано як у рандомізованих клінічних випробуваннях, так і за даними реальної клінічної практики (реєстри). У дослідженні Nokusai-VTE проводили порівняння едоксабану з використанням традиційної терапії АВК у 8240 хворих на гостру ВТЕ (40,3% мали ТЕЛА), що пройшли первинне лікування парентеральними антикоагулянтами протягом щонайменше п'яти днів [12]. Пацієнти отримували едоксабан у дозі 60 або 30 мг/добу (при КК 30-50 мл/хв, масі тіла <60 кг або сумісному прийманні інгібіторів Р-глікопротеїну) чи варфарин. Середня тривалість лікування гепарином становила сім днів.

Серед пацієнтів, які отримували АВК, МНВ було в межах терапевтичного діапазону протягом 63,5% часу. Тривалість АКТ становила від 3 до 12 місяців, при цьому лікування протягом року отримували майже 40% хворих. Були продемонстровані такі результати:

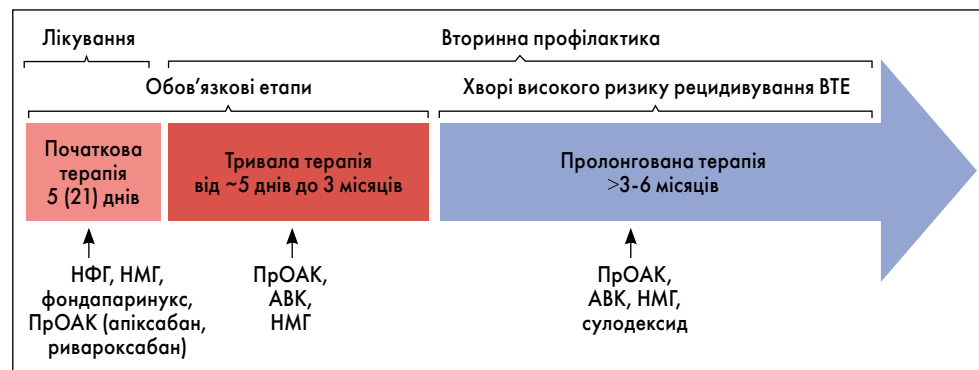


Рисунок. Фази антикоагулянтної терапії при ВТЕ

Примітки: НФГ – нефракціонований гепарин; НМГ – низькомолекулярний гепарин; ПрОАК – апіксабан, дабігатран, едоксабан, ривароксабан; АВК – варфарин, аценокумарол тощо.

1. За основним критерієм ефективності, як-то частота рецидиву симптомної ВТЕ або фатальної ТЕЛА, едоксабан не поступався варфарину: відносний ризик (ВР) 0,89; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,70-1,13.

2. За основним показником безпеки, як-от частота великих та клінічно значущих кровотеч, у групі едоксабану показник був нижчим (ВР 0,81; 95% ДІ 0,71-0,94; $p=0,004$).

3. У 938 пацієнтів із гострою ТЕЛА та підвищеною концентрацією мозкового натрійуретичного пропептиду NT-proBNP (>500 пг/мл) частота рецидивів ВТЕ становила 3,3% при застосуванні едоксабану та 6,2% — варфарину (ВР 0,52; 95% ДІ 0,28-0,98).

Таким чином, едоксабан виявився ефективнішим, ніж стандартна терапія АВК у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень [12].

Окрім того, з-поміж учасників, які мали показання для зниження дози едоксабану (КК 30-50 мл/хв, маса тіла <60 кг або сумісне приймання інгібіторів Р-глікопротеїну — приблизно 18% від усієї популяції хворих Hokusai-VTE), повторна ВТЕ виникла у 3% пацієнтів на тлі терапії едоксабаном та у 4,2% — варфарином (ВР 0,73; 95% ДІ 0,42-1,26) [13]. Великі та клінічно значущі кровотечі спостерігалися у 7,9 та 12,8% хворих відповідно (ВР 0,62; 95% ДІ 0,44-0,86). При цьому кількість повторних ВТЕ (3 vs 3,2%) та клінічно значущих кровотеч (7,9 vs 8,6%) суттєво не відрізнялася в пацієнтів, які отримували едоксабан у дозі 30 та 60 мг відповідно.

Також доцільно підкреслити, що майже кожний п'ятий пацієнт (19,7%), включений у дослідження Hokusai-VTE, був віком ≥ 75 років. Дві третини цих хворих мали ≥ 3 коморбідних захворювань або станів і використовували щонайменше шість супутніх препаратів, що могло суттєво вплинути на ефективність та безпеку АКТ [14]. В учасників, які отримували варфарин, частота рецидивів ВТЕ зростала з віком із 3% у пацієнтів <65 років до 5,7% в осіб >80 років. І навпаки, у групі едоксабану не спостерігалось збільшення повторних ВТЕ у хворих старшої вікової групи.

Отже, частота рецидивів у пацієнтів ≥ 75 років була нижчою у групі едоксабану, ніж варфарину (2,5 та 5,0% відповідно; ВР 0,52; 95% ДІ 0,27-1,00). Очікувано, що ймовірність кровотеч у дослідженні була вищою з віком та збільшенням кількості супутніх захворювань незалежно від обраного антикоагулянту, але переваги едоксабану перед варфарином щодо цього показника простежувалися в усіх вікових категоріях незважаючи на супутню патологію [14].

На сьогодні Hokusai-VTE є найбільшим дослідженням III фази, в якому вивчали ефективність та безпеку ПрОАК у пацієнтів із ВТЕ. Це перша робота, де дозу препарату корегували залежно від вихідних характеристик хворого на ВТЕ. Отримані результати підтверджують ефективність та безпеку едоксабану у даній категорії хворих, при цьому особливі переваги препарат демонстрував у пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень (зростання рівня NT-proBNP, вік ≥ 75 років тощо).

Клінічну ефективність едоксабану для вторинної профілактики ВТЕ було також

доведено у реальній клінічній практиці. До проспективного дослідження ETNA-VTE, яке проводили у восьми країнах Європи (Австрія, Бельгія, Велика Британія, Ірландія, Італія, Нідерланди, Німеччина, Швейцарія), було залучено 2672 пацієнти із ВТЕ (42% — ТЕЛА $\pm$ ТГВ, 58% — тільки ТГВ) [15]. Включення учасників здійснювали протягом перших двох тижнів від розвитку симптоматики ВТЕ, при цьому 84,7% до призначення едоксабану отримували гепаринотерапію.

Серед пацієнтів 63,9% мали неспровокований ВТЕ, 11,3% — онкоасоційований тромбоз та 32,8% — високий ризик розвитку кровотеч (≥ 2 балів за шкалою VTE-Bleed). Учасники ETNA-VTE були старшими (65 vs 57 років), із переважанням жінок (46,5 vs 39,8%) і мали більшу поширеність хронічної венозної недостатності (11,1 vs 1,6%) порівняно з європейською когортою дослідження Hokusai-VTE ($n=1512$).

У реальній практиці більшості хворих (87,7%) едоксабан призначали в дозі 60 мг/добу. При цьому майже у 90% пацієнтів обрана доза відповідає рекомендаціям, 6,6% вибрали більшу (60 мг), а 3,3% — меншу дозу (30 мг), ніж необхідно.

Кількість подій через три місяці лікування едоксабаном становила [15]:

- повторні ВТЕ — 0,34% ($n=9$);
- великі кровотечі — 0,97% ($n=26$);
- смерть від усіх причин — 0,79% ($n=21$).

Таким чином, результати дослідження підтверджують ефективність та безпеку едоксабану в реальній клінічній практиці протягом найкритичнішого періоду часу — перших трьох місяців від розвитку захворювання.

Дані іншого обсерваційного дослідження DRESDEN NOAC Registry [16] підтвердили, що в реальних умовах едоксабан призначають у коректній дозі майже у 90% пацієнтів, а найчастішим фактором для вибору зменшеного дозування є ниркова дисфункція (ШКФ — 15-50 мл/хв).

Варто зазначити, що окремою категорією є хворі на ВТЕ зі злоякісними новоутвореннями. З одного боку, онкологічні захворювання в активній стадії є одним з основних факторів ризику рецидивування ВТЕ. З іншого ж, онкопатологія також являє собою суттєвий чинник ризику кровотеч. Дуже часто такі пацієнти мають низку супутніх патологій/станів або отримують лікування, що значно впливає на фармакокінетику багатьох ліків. Тому вибір АКТ в осіб з онкоасоційованими тромбозами суттєво ускладнений.

Протягом тривалого часу препаратами вибору для цієї категорії хворих вважалися НМГ. За даними п'яти рандомізованих клінічних досліджень, тривала терапія НМГ упродовж 3-6 місяців при онкоасоційованому тромбозі порівняно із комбінацією НМГ (5-10 днів) + АВК супроводжувалася зниженням ризику рецидивів ВТЕ на 40% за подібної кількості великих кровотеч на тлі двох режимів лікування [17].

Останнім часом активно вивчається використання ПрОАК у цієї когорти пацієнтів — як для початкової терапії, так і після використання НМГ. У дослідженні Hokusai-VTE Cancer ($n=1046$) едоксабан показав порівнянню із дальтепарином (НМГ) ефективність щодо попередження

первинної комбінованої кінцевої точки, як-то рецидив ВТЕ / велика кровотеча протягом 12 місяців спостереження (ВР 0,97; 95% ДІ 0,70-1,36) [18]:

1. Повторна венозна тромбоемболія виникла у 7,9% пацієнтів групи едоксабану та 11,3% — дальтепарину ($-3,4\%$; 95% ДІ від $-7,0$ до $0,2$).

2. Великі кровотечі мали місце у 6,9% хворих на тлі використання едоксабану та 4% — дальтепарину. Ця різниця була переважно зумовлена збільшенням кровотеч в осіб із раком ШКТ.

Подальший аналіз результатів дослідження продемонстрував, що розвиток первинної кінцевої точки у пацієнтів із раком ШКТ спостерігався у 19,4% тих, хто отримував едоксабан, і 15% — дальтепарин: різниця ризику (РР) 4,4%; 95% ДІ від $-4,1$ до $12,8\%$ [19]. Показники на тлі терапії едоксабаном та дальтепарином для раку легень становили 10,4 і 10,7% (РР $-0,3\%$; 95% ДІ від -10 до $9,5\%$), для раку сечостатевої системи — 13,6 і 12,5% (РР 1,1%; 95% ДІ від $-10,1$ до $12,4$), для раку молочної залози — 3,1 і 11,7% (РР 8,6%; 95% ДІ від $-19,3$ до $2,2$), для гематологічних злоякісних пухлин — 8,9 і 10,9% (РР -2% ; 95% ДІ від $-13,1$ до $9,1$) та для гінекологічного раку — 10,4 і 17,4% (РР -7% ; 95% ДІ від $-19,8$ до $5,7$) відповідно.

Отже, у підгрупі пацієнтів із раком ШКТ едоксабан на 3,5% знижував ризик повторної ВТЕ та на 7,9% підвищував імовірність великої кровотечі. Тому в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування ТЕЛА вказано не можливість призначення едоксабану (як альтернативи для НМГ) при онкоасоційованому тромбозі лише у пацієнтів, які не мають злоякісного новоутворення ШКТ [3].

Висновки

Таким чином, на фармринку України з'явився ще один ПрОАК едоксабан (Едоксакорд, 30 та 60 мг, АТ «Київський вітамінний завод»), який має потужну доказову базу щодо використання для лікування та вторинної профілактики ВТЕ, зокрема у пацієнтів з онкоасоційованим тромбозом (окрім новоутворень у ШКТ). Застосування препарату слід розпочинати після ініціальної парентеральної АКТ. Перевагами едоксабану є можливість приймання один раз на добу та проведення корекції дози (єдиний ПрОАК при терапії ВТЕ) залежно від індивідуальних характеристик хворого.

Більшість пацієнтів для вторинної профілактики ВТЕ мають отримувати едоксабан у дозі 60 мг/добу. Особи із дисфункцією нирок (КК — 15-50 мл/хв), масою тіла <60 кг або супутнім прийманням інгібіторів Р-глікопротеїну (як-то циклоспорин, кларитроміцин, дронедарон, еритроміцин, кетоконазол) потребують зниження дози едоксабану до 30 мг/добу.

Література

- Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects // *Circ Res.* — 2016. — 118. — P. 1340-1347.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G., Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L., Kakkar A.K., Mottier D., Oger E., Samama M.M., Spannagl M. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* — 2007. — 98. — P. 756-764.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M.,

- Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ni Ainle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur Heart J.* — 2020. — 41 (4). — P.543-603; doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429.
- Cossette B., Pelletier M.E., Carrier N., Turgeon M., Leclair C., Charron P., Echenberg D., Fayat T., Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative // *Ann Pharmacother.* — 2010. — 44. — P. 994-1002.
- Erkens P.M., Prins M.H. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2010. — 9. — CD001100.
- van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., Dekkers O.M., Klok F.A., Huisman M.V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // *J Thromb Haemost.* — 2014. — 12. — P. 320-328.
- Stacy Z.A., Call W.B., Hartmann A.P. et al. Edoxaban: a comprehensive review of the pharmacology and clinical data for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism // *Cardiol Ther.* — 2016. — 5. — P. 1-18.
- Daiichi-Sankyo Ltd. Lixiana summary of product characteristics, 2016; <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30506> (accessed 22 July 2016).
- Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial // *Eur Heart J.* — 2015. — 36. — P. 2239-2245.
- Connolly S.J., Milling T.J., Jr, Eikelboom J.W. et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors // *N Engl J Med.* — 2016. — 375. — P. 1131-41.
- Zahir H., Brown K.S., Vandell A.G. et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate // *Circulation.* — 2015. — 131. — P. 82-90.
- Hokusai-VTE Investigators, Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., Mercuri M., Middeldorp S., Prins M.H., Raskob G.E., Schellong S.M., Schwocho L., Segers A., Shi M., Verhamme P., Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med.* — 2013. — 369 (15). — P. 1406-1415; doi: 10.1056/NEJMoa1306638 (Erratum in: *N Engl J Med.* — 2014. — 370 (4). — 390; PMID: 23991658).
- Verhamme P., Wells P.S., Segers A., Ageno W., Brekelmans M.P., Cohen A.T., Meyer G., Grosso M.A., Raskob G., Weitz J.I., Zhang G., Buller H. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomized, double-blind HOKUSAI VTE trial // *Thromb Haemost.* — 2016. — 116 (4). — P. 747-753; doi: 10.1160/TH16-03-0244 (Epub 2016 Jul 21; PMID: 27440518).
- Vanassche T., Verhamme P., Wells P.S., Segers A., Ageno W., Brekelmans M.P.A., Chen C.Z., Cohen A.T., Grosso M.A., Medina A.P., Mercuri M.F., Winters S.M., Zhang G., Weitz J.I., Raskob G.E., Büller H.R. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial // *Thromb Res.* — 2018. — 162. — P. 7-14; doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.005 (Epub 2017 Dec 13; PMID: 29248859).
- Agnelli G., Hoffmann U., Hainaut P., Gaine S., Ay C., Coppens M., Schindewolf M., Jimenez D., Brüggemann B., Levy P., Laeis P., Fronk E.M., Zierhut W., Malzer T., Manu M.C., Reimitz P.E., Bramlage P., Cohen A.T.; ETNA-VTE-Europe investigators. ETNA-VTE Europe: Benefits and risks of venous thromboembolism treatment using edoxaban in the first 3 months // *Thromb Res.* — 2020. — 196. — P. 297-304; doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.001 (Epub 2020 Sep 12; PMID: 32950897).
- Beyer-Westendorf J., Marten S., Naue C., Köhler C., Tittl L., Bornhäuser M. Edoxaban dosing patterns in real life practice — Results from the DRESDEN NOAC REGISTRY // *Thrombosis Update.* — 2021. — 5; <https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100070>.
- Posch F., Konigsbrugge O., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants // *Thromb Res.* — 2015. — 136. — P. 582-589.
- Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D., Grosso M.A., Kakkar A.K., Kovacs M.J., Mercuri M.F., Meyer G., Segers A., Shi M., Wang T.F., Yeo E., Zhang G., Zwicker J.I., Weitz J.I., Büller H.R. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism // *N Engl J Med.* — 2018. — 378 (7). — P. 615-624; doi: 10.1056/NEJMoa1711948 (Epub 2017 Dec 12; PMID: 29231094).
- Mulder F.I., van Es N., Kraaijpoel N., Di Nisio M., Carrier M., Duggal A., Gaddh M., Garcia D., Grosso M.A., Kakkar A.K., Mercuri M.F., Middeldorp S., Royle G., Segers A., Shivakumar S., Verhamme P., Wang T., Weitz J.I., Zhang G., Büller H.R., Raskob G. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study // *Thromb Res.* — 2020. — 185. — P. 13-19; doi: 10.1016/j.thromres.2019.11.007 (Erratum in: *Thromb Res.* — 2020. — 191. — P. 156-159; PMID: 31733403).

Подагра та гіперурикемія: що потрібно і не потрібно робити

На перший погляд, подагра – широковідоме та якісно досліджене захворювання. Але чи все так просто насправді? На жаль, клініцисти нерідко припускаються помилок щодо тактики лікування та курації даної когорти пацієнтів. Зокрема, на початковому етапі важливо диференціювати подагру та гіперурикемію. Яким же чином? На рівнем сечової кислоти (СК)? Чи може за даними рентгенографічного або ультразвукового дослідження? А якщо діагноз поставлений правильно, як діяти далі? На ці та інші запитання головна позаштатна ревматологиня КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків), к. мед. н., доцентка Світлана Анатоліївна Трипілка відповіла у межах конференції «Коморбідний пацієнт у міждисциплінарному аспекті» (29-30 вересня 2021 року).

Подагра – це системне тофусне захворювання, що розвивається у зв'язку із запаленням у місці відкладення моноурату натрію (МУН) в осіб із гіперурикемією, зумовленою зовнішньосекреторними чи генетичними факторами. За даними аналізу ревматичних захворювань 2014 р., поширеність подагри у різних країнах становить: 3,9% у США, 0,9% у Франції, від 1,4 до 2,5% у Великій Британії, 1,4% у Німеччині та 3,2% у Новій Зеландії. Своєю чергою гіперурикемія є станом, що характеризується збільшенням вмісту СК >408 мкмоль/л (6,8 мг/дл) (IDEA Consensus, 2019).

На жаль, концентрація СК не завжди відображає реальну тяжкість перебігу захворювання, і для гострого нападу зазвичай характерний її нормальний рівень. Рентгенологічні ознаки подагри, зокрема типовий симптом «пробійника», є пізніми проявами захворювання та свідчать про те, що пацієнт хворіє вже більш як сім років (Smelser et al., 2017). Часто саме із рентгенологічними дослідженнями виникає багато проблем, що призводять до зайвого радіаційного та матеріального навантаження, а найгірше – до відстрочення встановлення правильного діагнозу.

Аспекти діагностики

Що стосується визначення зон для рентгенологічного обстеження, для ревматоїдного та подагричного артриту – це кисті та дистальні відділи стоп, остеоартриту – кисті та колінні суглоби, реактивного артриту – таз, дистальні відділи стоп, а при підозрі на псоріатичний артрит варто дослідити кисті, таз і дистальні відділи стоп. Хоча рентгенологічна оцінка спрощує проведення диференціальної діагностики, на ранніх етапах вона є недоцільною через низьку інформативність (Smelser et al., 2017).

Доцільно акцентувати увагу на тому, що подагра не завжди проявляється лише суглобовим синдромом, а депозити СК можуть відкладатися у бронхах, кишківнику, очному яблуці та інших органах. Тож із нетиповими проявами подагри можуть стикатися лікарі різних спеціальностей (Khanna et al., 2020).

Для ранньої діагностики подагри успішно використовують ультразвукову діагностику. Адже саме за допомогою цього обстеження можна визначити типові пре-клінічні прояви, такі як «подвійний контур», вид «хуртовини або сніжної бурі» в синовіальній рідині, гіперехогенне гетерогенне пошкодження, що оточені анехогенними краями, раніше за маніфест хвороби у вигляді гострого нападу артриту.

Далі доповідачка запропонувала розглянути цікавий клінічний випадок, де у хворого спостерігався нетиповий перебіг подагри.

Клінічний випадок

Пацієнт, 74 роки, скарги на біль у спині впродовж шести тижнів із підвищенням температури. Госпіталізований із підозрою на септичний артрит попереково-фасеткового суглоба. Також наявний двобічний синовіїт колінних суглобів, на який хворий не скаржився.

В анамнезі. Хронічна ниркова недостатність і цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця. Приймає низку медикаментів, зокрема карведилол, сартан, гідралазин, фуросемід, спіронолактон, метформін та мелоксикам.

Обстеження та діагноз. Лабораторні показники креатиніну – 406 мкмоль/л, СК – 710 мкмоль/л, С-реактивного білка – 140 мг/л. При розгляді результатів комп'ютерної томографії (КТ) лікарі визначили причину болю у спині – стеноз хребетного каналу, викликаний відкладенням кристалів МУН.

Тож цей клінічний випадок ілюструє непередбачуваність подагри та її клінічних проявів.

У клінічній практиці для лікування подагри використовують дві групи препаратів, а саме: уратзнижуючі та протизапальні препарати. Рекомендації щодо їх застосування дещо відрізняються. Наприклад, у настанові Американської колегії ревматологів (ACR) дозволене застосування уратзнижуючої терапії (УЗТ) під час гострого нападу на тлі якісного лікування протизапальними засобами. Водночас Європейський альянс асоціацій ревматологів (EULAR) вважає за доцільне розпочинати УЗТ після гострого нападу. Світлана Анатоліївна зауважила, що надає перевагу рекомендаціям американських колег, адже нерідко пацієнти полегшують свій стан за допомогою протизапальних препаратів і надалі не звертаються по кваліфіковану допомогу, а отже, не отримують адекватну УЗТ.

На сьогодні типовими представниками УЗТ є алопуринол та фебуксостат.

Як обрати оптимальну УЗТ?

Ще 2012 р. АCR відносили алопуринол та фебуксостат до терапії першої лінії. У 2020 р. концепція дещо змінилася, і препаратом вибору став алопуринол (100 мг, при хронічній хворобі нирок IV ст. – 50 мг), за відсутності ефекту якого рекомендовано призначити фебуксостат (40 мг).

Для лікування гострого нападу подагри в Україні використовують такі групи ліків, як нестероїдні протизапальні засоби, колхіцин, глюкокортикоїди, а от імунобіологічні препарати для вітчизняної медицини залишаються недоступними.

Основні принципи лікування гострого нападу подагри наступні (ACR, 2020):

- починати терапію слід якомога раніше, особливо колхіцином;
- лікування має бути агресивним;
- доцільно використовувати різні варіанти комбінацій препаратів для тяжких атак;
- при ін'єкційному лікуванні варто строго дотримуватися правил безпеки;
- необхідно віддавати перевагу найбезпечнішому препарату для пацієнта.

Чому ж фебуксостат застосовують у разі неефективності алопуринолу? Це пов'язано із негативним «шлейфом», що залишили результати дослідження CARES (2018), в якому виявили зв'язок між застосуванням фебуксостату та високим ризиком СС-подій. З-поміж загальної кількості учасників (n=6190), середній вік яких становив 64 роки, значна частка мала високий серцево-судинний (СС) ризик та серцеву недостатність 3-4-ї стадії. Однак під час трактування результатів необхідно врахувати той нюанс, що половина досліджуваних припинили лікування під час основного періоду спостереження, а чверть – не відвідали контрольний огляд. Тож можна зробити висновок про дещо некоректні отримані дані.

Зовсім інші результати продемонструвало дослідження FAST (2020), до якого було залучено 6128 осіб віком від 60 років, які вже лікувалися алопуринолом. Кожний учасник мав хоча б один фактор СС-ризiku, але пацієнти із тяжкою серцевою недостатністю III-IV ст. за NYHA були виключені, аби отримати більш об'єктивні дані. У межах дослідження хворі набагато рідше переривали лікування та відмовлялися від контрольного візиту. При цьому застосовувана доза фебуксостату була вдвічі вищою (80-120 мг). В результаті упродовж 4-річного спостереження науковці не виявили зв'язку між тривалим застосуванням фебуксостату та підвищеним ризиком смерті порівняно з алопуринолом.

С.А. Трипілка детально зупинилася на проблематиці гіперурикемії та дій у разі її виникнення. Так, гіперурикемія розглядається ревматологами як безсимптомна початкова стадія подагри, що без належного лікування та спостереження може спричинити розвиток типового подагричного артриту. Згідно з рекомендаціями EULAR (2018), показаннями для застосування УЗТ є наявність тофусів та більш ніж два напади артриту за рік. Своєю чергою АCR (2020) додає до цього переліку ще й радіологічні прояви подагри.

Якщо ж у пацієнта стався перший напад артриту, для початку УЗТ повинна бути наявною ще одна з перелічених ознак:

- дебют подагри у віці <40 років;
- дуже високий сироватковий рівень СК (>480 мкмоль/л);
- наявні супутні захворювання, такі як хронічна хвороба нирок (ХХН) >2-ї стадії, АГ, ішемічна хвороба серця чи серцева недостатність.

Результати дослідження NHANES, в якому вивчали зв'язок між рівнем СК та коморбідною патологією, стали вражаючими. Впродовж 9-річного (1999-2008) спостереження за 24 693 особами, серед яких у 5707 мали місце порушення обміну СК, було виявлено, що показники поширеності основних захворювань – АГ, цукрового діабету (ЦД) тощо, значно зростали за наявності лише гіперурикемії та ще більше – подагри. Наприклад, АГ було діагностовано у 6,39% пацієнтів без порушень обміну СК та у 49,7% осіб із гіперурикемією. При подагрі цей показник становив вже 73,9%, тобто відзначалося збільшення поширеності АГ більш як у 10 разів.

Звісно, такі цифри не змогли залишити байдужими професійні асоціації. Тож у листопаді 2020 р. АCR представили результати дослідження, що охоплювало більш ніж 300 тис. осіб



С.А. Трипілка

(серед яких 48% – чоловіки, середній вік – 57,1 року, на подігру хворіли 2,2%). Отримані дані ще раз підтвердили, що будь-яка коморбідність зростає у 2-3 рази у пацієнтів із подагрою порівняно з такими без даної патології. Цікавим є те, що до недавнього часу подагру вважали захворюванням, більшою мірою притаманним чоловікам, але наразі зрозуміло, що коморбідності на тлі подагри значно переважали саме у жінок (Sumpter et al., 2020).

У 2018 р. кардіологи розробили консенсус щодо стратегії лікування гіперурикемії у пацієнтів із СС-патологіями, яка складається із п'яти етапів. На першому оцінюють концентрацію СК. За умови високого рівня СК (≤ 360 за наявності високого/помірного та ≤ 300 – дуже високого СС-ризiku, що визначається як наявність двох захворювань із наступних: АГ, ЦД, дисліпідемія, інсульт, ХХН, інфаркт міокарда) переходять до другого ступеня – оцінки препаратів та коморбідностей. Третій крок включає модифікацію способу життя, збільшення фізичної активності та встановлення прихильності пацієнта до лікування. Але ця стадія не вирізняється особливою ефективністю у сучасних реаліях. Вже на четвертому етапі розглядають початок УЗТ до досягнення цільового рівня СК. У межах п'ятої стадії за досягнення цільового рівня СК важливо продовжувати терапію та моніторувати рівень СК двічі на рік, а у разі неефективності лікування – змінити препарат (Borghini et al., 2018).

У контексті ризiku СС-ускладнень та його кореляції з рівнем СК варто зазначити, що ризик гострого ІМ, ішемічного та геморагічного інсульту зростає до та після закінчення терапії алопуринолом і фебуксостатом, особливо за 30 днів до початку лікування. Також значною мірою впливає саме перепад рівня СК, а її кристали можуть стати причиною розвитку СС-подій (EULAR, 2020). Кристали уратів у аорті виявляють у 86-88% пацієнтів із подагрою, тож суглобові прояви даного захворювання не можуть зрівнятися із небезпекою її СС-ризиків (Barazani et al., 2018).

Наприкінці доповіді спікерка представила результати власного спостереження за пацієнтом із тофусною подагрою, який вперше звернувся по допомогу 2014 р. Тоді рівень СК у нього становив 432 мкмоль/л, стаж захворювання був 10 років, а в анамнезі – два інфаркти та один інсульт.

У межах лікування пацієнт приймав 400 мг/добу алопуринолу в максимально переносимій для нього дозі, але рівень СК не досягав цільового, а підвищення дозування спричинило інтоксикаційні явища. Тож алопуринол замінили на фебуксостат по 40 мг/добу із поступовим титруванням до 80-120 мг/добу.

Вже 2015 р. концентрація СК становила 414 мкмоль/л. До 2020 р. рівень СК тримався у межах норми (292 мкмоль/л), але пацієнт вирішив самостійно замінити оригінальний препарат фебуксостату **Аденурік** на генерик. Це спричинило перепад вмісту СК, і у хворого розвинувся повторний інфаркт міокарда. Після цього він повернувся до лікування оригінальним фебуксостатом у дозі 120 мг/добу, і станом на 2021 р. концентрація СК становить 286 мкмоль/л.

Слід зазначити, що 01.09.2021 р. ціну на препарат Аденурік було знижено вдвічі, що підвищило доступність оригінального фебуксостату та позбавило пацієнтів потреби пошуку дешевшого варіанта УЗТ.

Кристали СК можуть міститися також у тканинах серця та простаті. Так, у випробуванні J.J. Park et al. (2014) вчені дослідили 55 препаратів серцець та 40 зразків передміхурової залози на предмет відкладень СК. Позитивні результати щодо наявності СК визначалися у 10,9% серцях та 47,5% простатах, що відкриває питання доцільності визначення рівня СК та застосування УЗТ при простатиті й ішемічній хворобі серця.

Підсумовуючи Світлана Анатоліївна знову наголосила на поліморфізмі уражень при подагрі, небезпеці перепадів рівнів СК, а також тому, що зміна препарату теж може бути небезпечною, а УЗТ має бути позитивною.

Підготувала **Ольга Маковецька**

Ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія та діагностика

Новий бета-коронавірус SARS-CoV-2, що 2019 р. спричинив появу коронавірусної хвороби, в березні 2020 р. досяг рівня пандемії, викликаючи неодноразові спалахи інфікування по всьому світу. Наразі вже підтверджено, що COVID-19 має серйозні негативні наслідки для серцево-судинної (СС) системи. Європейське товариство кардіологів (ESC) восени 2021 р. розробило рекомендації на допомогу клініцистам у діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних із COVID-19, що складаються із двох частин. Пропонуємо до вашої уваги основні положення першої частини, в якій увагу сфокусовано на епідеміології, патофізіології та діагностиці СС-ускладнень на тлі COVID-19.

Епідеміологія

Вплив супутніх ССЗ на наслідки COVID-19

Після виникнення і початку пандемії COVID-19 в м. Ухань (Китай) у березні 2020 р. її епіцентр почав зміщатися до країн Європи, Латинської Америки та США. За даними ВООЗ, станом на 22 березня 2021 р. у світі було зареєстровано ~124 млн випадків і 2,7 млн смертей від COVID-19.

У багатьох дослідженнях було показано, що коморбідні ССЗ пов'язані з тяжчим перебігом і вищою смертністю від COVID-19 (Del Sole et al., 2020; Inciardi et al., 2020). За даними метааналізу S. Figliozzi et al. (2020), наявність ССЗ в анамнезі асоціювалася із втричі більшою ймовірністю тяжкого COVID-19, який був пов'язаний із високою частотою:

- госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ);
- використання штучної вентиляції легень;
- прогресування захворювання;
- летальних випадків.

Застійну серцеву недостатність (СН) було визначено як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19, зростання летальності серед хворих, а також як можливий наслідок інфекції (Ssentongo et al., 2020; Zhou et al., 2020). D. Tomasoni et al. (2020) продемонстрували, що пацієнти із СН в анамнезі мали значно гірші клінічні результати з вищими показниками смертності та внутрішньолікарняних ускладнень. P. Ssentongo et al. (2020) дійшли висновку, що наявність СН корелює із подвоєнням ризику смерті від вірусу SARS-CoV-2.

Фактори ризику ССЗ також асоційовані з вищим ризиком ускладненого перебігу коронавірусної хвороби та смерті. COVID-19, ймовірно, негативно впливає на патофізіологічні процеси, що лежать в основі гіперглікемії, в осіб із цукровим діабетом (ЦД). За результатами популяційного дослідження, проведеного в Англії, відносний ризик (ВР) госпітальної смерті від COVID-19 становив 3,51 і 2,03 для пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типу відповідно (Bagron et al., 2020).

Окрім того, тяжкий COVID-19 та більша кількість летальних випадків спостерігаються в осіб з ожирінням (Caussy et al., 2020). Об'єднаний аналіз даних 399 461 пацієнта із діагностованим SARS-CoV-2 показав, що на тлі ожиріння вищий ризик інфікування COVID-19 (ВР 1,46), госпіталізації (ВР 2,13), потрапляння у ВІТ (ВР 1,74) та смертності (ВР 1,48) (Popkin et al., 2020). Хронічна хвороба нирок є ще одним супутнім захворюванням, що спричиняє тяжкий COVID-19. Нижчі показники розрахункової швидкості клубочкової фільтрації були пов'язані з вищим ризиком смерті від коронавірусу (Williamson et al., 2020).

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одна з найпоширеніших коморбідностей серед

пацієнтів із COVID-19 (Grasselli et al., 2020; Richardson et al., 2020). За даними багатьох метааналізів, наявність АГ значно збільшує ймовірність тяжкого перебігу COVID-19 або смерті (Figliozzi et al., 2020).

Окрім того, етнічна належність також, ймовірно, пов'язана з більшою схильністю до розвитку COVID-19 та гіршими наслідками (Miller et al., 2020; Resnick et al., 2021). Згідно з даними, отриманими у Великій Британії, третина пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ із приводу COVID-19, були представниками етнічних меншин, як-от вихідці з Південної Азії та чорношкірі. Науковці з США надали схожі звіти, відповідно до яких від коронавірусу найбільшою мірою страждають афроамериканці (Martineau et al., 2017).

Смерть від коронавірусної хвороби найвища у старших вікових групах. Метааналіз даних 611 583 пацієнтів показав, що найвища летальність спостерігається у віці ≥80 років та у шість разів вища, ніж у молодших хворих. Тобто збільшення віку є домінуючим фактором ризику тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2 (Bonanad et al., 2020).

Супутні ССЗ часто зустрічаються у пацієнтів із коронавірусною інфекцією та асоційовані з гіршим її перебігом. Фактори ризику ССЗ пов'язані з тяжким COVID-19 та вищою смертністю.

Серцево-судинні прояви та клінічний перебіг COVID-19

У госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 часто спостерігаються ознаки ураження міокарда (Bavishi et al., 2020; Lala et al., 2020). Зазвичай це хворі похилого віку, що мають більше супутніх ССЗ і факторів ризику. Підвищений рівень тропоніну пов'язаний із вищою потребою у штучній вентиляції легень і часткою випадків внутрішньолікарняної летальності (Pareek et al., 2021).

Окрім того, підтверджено потенційний зв'язок між системною вірусною інфекцією та гострим коронарним синдромом (ГКС), а також підвищення ризику гострого інфаркту міокарда (ІМ) й ішемічного інсульту на тлі активного COVID-19 (Modin et al., 2020). За даними низки досліджень, багато пацієнтів із ГКС не отримували медичної допомоги та не були госпіталізовані під час першої хвилі пандемії, ймовірно, через страх інфікуватися SARS-CoV-2 (Bhatt et al., 2020; Ebinger, Shah, 2020). Це може пояснити значну частку раптових смертей удома через ІМ III типу в пацієнтів із підозрою на COVID-19.

Також у деяких звітах зафіксовані випадки гострого міокардиту під час симптоматичного COVID-19 (Fried et al., 2020; Kesici et al., 2020). Проспективне дослідження,

проведене в Німеччині, показало, що серед 100 осіб, які видужали від коронавірусу, в 60% було виявлене продовжуване ураження міокарда (Luetkens et al., 2020).

Аритмії — поширений прояв ССЗ у пацієнтів із COVID-19. Проте даних щодо частоти злоскісних аритмій, таких як шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь, в осіб із COVID-19 все ще бракує. За результатами невеликих клінічних досліджень, кількість епізодів вперше розвиненої фібриляції передсердь на тлі вірусу SARS-CoV-2 становить 3,6-6,7% (Angeli et al., 2020; Bhatla et al., 2020).

Проведене в Китаї дослідження продемонструвало, що декомпенсована СН є одним із найпоширеніших ускладнень COVID-19 (Chen et al., 2020). СН і SARS-CoV-2 можуть бути пов'язані через пряму вірусну інфільтрацію, запалення або серцевий фіброз. Підвищені метаболічні потреби на тлі COVID-19 також здатні демаскувати субклінічну або загострити вже наявну СН. Підтверджено, що підвищення рівня натрійуретичного пептиду типу В (BNP) у сироватці крові пов'язане зі значно більшою ймовірністю смерті (Shoar et al., 2020). За даними метааналізу, в 11,5% хворих на коронавірус розвинулася СН як його ускладнення (Vakili et al., 2020).

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) все частіше визнається ключовим фактором швидкого погіршення стану госпіталізованих пацієнтів із тяжким COVID-19 (Bikdeli et al., 2020). У низці невеликих досліджень було зареєстровано від 25 до 31% тромбоемболічних подій (Cui et al., 2020; Klok et al., 2020). При порівнянні 150 пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) на тлі COVID-19 із 145 хворими на ГРДС без COVID-19 науковці дійшли висновку, що епізоди ВТЕ, особливо легеневої тромбоемболії, були значно поширенішими в осіб із COVID-19, у котрих виник ГРДС (Helms et al., 2020).

Наявність гострого пошкодження міокарда, судинної дисфункції та тромбозу в пацієнтів із COVID-19 змушує науковців акцентувати увагу на потенційних довгострокових СС-наслідках. На даний час залишається незрозумілим, чи призводить вірус SARS-CoV-2 до стійкого ураження міокарда, а також чи пов'язаний він із підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця та СН у майбутньому (Freaney et al., 2020).

Ретельне (кардіологічне) спостереження за пацієнтами є важливим з метою пом'якшення подальшого негативного впливу COVID-19 на фізичне та психічне здоров'я. Необхідно проводити багатовісильні довготривалі спостережіння для з'ясування тяжкості несприятливих наслідків COVID-19 для людей (Del Rio et al., 2020).

Ключові прояви та гіпотетичні механізми ураження СС-системи при COVID-19 представлені на рисунку 1.

СС-прояви асоційовані з гіршими наслідками COVID-19. Довгостроковий вплив інфекції SARS-CoV-2 до кінця неясний, тож потрібні ретельні спостереження за пацієнтами та тривалі обсерваційні дослідження.

Патофізіологія

Патогенетичні механізми COVID-19 щодо СС-системи

SARS-CoV-2 — це унікальний штам одноланцюгових лінійних РНК-вірусів із білками-шипками на поверхні вірусної частинки. SARS-CoV-2 дуже вірулентний, і його здатність до передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах 2003 р.), а стабільність на забруднених поверхнях стійка (van Doremalen et al., 2020). Інкубаційний період вірусу становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів).

SARS-CoV-2 може бути виявлений за 1-2 дні до появи перших симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. Серед пацієнтів із легкою формою вірусу в 90% неодноразово мав місце негативний результат тесту методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) на 10-й день після початку захворювання (Liu et al., 2020). У тяжких випадках середня тривалість виділення SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах становила 20 днів, найдовша — 83 дні (Cevik et al., 2021).

Рецептором-господарем, через який SARS-CoV-2 проникає до клітин і викликає розвиток інфекції, є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ2) (рис. 1). Основна фізіологічна роль цього багатофункціонального білка полягає в ферментативному перетворенні ангіотензину (Ang) II на Ang-(1-7) і Ang I на Ang-(1-9), які є пептидами, що захищають від ССЗ. Однак у контексті COVID-19 АПФ2 також є рецептором та точкою потрапляння коронавірусу до клітини (Yan et al., 2020).

Проникненню вірусу в альвеолярні епітеліальні клітини легень сприяє високий рівень експресії у них АПФ2, що призводить до посиленого зв'язування шипового білка SARS-CoV-2. Окрім легень, АПФ2 високо експресується в серці, кровоносних судинах і шлунково-кишковому тракту (Zou et al., 2020).

Багато пацієнтів із COVID-19 також мають ССЗ, як-то АГ та ожиріння, гостре ураження міокарда, міокардит (Chen et al., 2020; Guzik et al., 2020). Вони зазвичай є вторинними щодо респіраторного захворювання, оскільки гостре ураження легень саме по собі призводить до збільшення навантаження на серце і може мати серйозні наслідки, особливо у пацієнтів із вже наявною СН. Однак ССЗ також буває основним проявом, враховуючи важливу (пато)фізіологічну роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)/АПФ2 у СС-системі та той факт, що АПФ2 експресується в серці, судинних клітинах і перичитах (Nicin et al., 2020).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Взаємозв'язок між АГ, АПФ2 та COVID-19

За наявними даними, частота АГ є вищою у пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції (Fang et al., 2020). Вважається, що механізми, які лежать в основі потенційних зв'язків між АГ та COVID-19, найімовірніше, пов'язані з віковими факторами та супутніми захворюваннями, зокрема ожирінням (Williams, Zhang, 2020). Так, в останніх дослідженнях, у яких було враховано вік хворих, АГ асоціювалася з вищим ризиком тяжкого COVID-19 до 70 років і нижчим — після 70 років (Williamson et al., 2020). Цей феномен поки пояснити не вдалося, але він може корелювати зі зменшенням поширеності ожиріння у старшій віковій категорії та зворотним причинно-наслідковим зв'язком. Тобто втрата або недостатня вага у літніх осіб часто пов'язані з основним захворюванням (Hales et al., 2018).

Часта коморбідність АГ й ожиріння свідчить про те, що останнє може бути так званим резервуаром для реплікації вірусу, імунної активації та посилення цитокінів, що призводить до розвитку тяжкого COVID-19 (Singh et al., 2021). За деякими експериментальними даними, блокатори РААС викликають компенсаторне підвищення АПФ2 у тканинах, та інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) можуть бути шкідливими для пацієнтів із SARS-CoV-2 (Fosbol et al., 2020). Однак чітких доказів того, що іАПФ або БРА спричиняють посилення регуляції АПФ2 у тканинах людини, немає. Своєю чергою наявні зразки крові свідчать про відсутність зв'язку між циркулювальними рівнями АПФ2 та використанням блокаторів РААС (Vaduganathan et al., 2020).

На додаток, підвищена експресія АПФ2 у нирках осіб із COVID-19 пов'язана з віком. Так, у дослідженні із залученням великої вибірки хворих на коронавірус ані АГ, ані антигіпертензивне лікування не впливали на експресію ключового вхідного рецептора для SARS-CoV-2 у нирках. Тож АПФ2, найімовірніше, має нефропротекторний ефект, але демонструє підвищення рівня з віком (Jiang et al., 2020).

В італійському популяційному дослідженні типу «випадок/контроль» за участю 6272 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, не було виявлено жодних доказів того, що іАПФ або БРА чинили вплив на ризик тяжкого перебігу COVID-19 (Mancia et al., 2020). За даними випробування, проведеного у Китаї, в 1128 госпіталізованих хворих застосування іАПФ/БРА не асоціювалося із підвищеним ризиком розвитку COVID-19, серйозних ускладнень або смерті (Zhang et al., 2020). Ретроспективний аналіз даних 1584 госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією показав, що припинення приймання іАПФ, БРА або β-блокаторів корелювало із більшою ймовірністю летальних випадків, тоді як відміна блокаторів кальцієвих каналів і діуретиків — ні (Singh et al., 2021).

Ці дані підтверджують рекомендації від провідних кардіологічних спільнот, згідно з якими пацієнти, які приймають іАПФ або БРА, не мають припиняти лікування (Inciardi et al., 2020).

Гостре ураження міокарда й міокардит при COVID-19

В інфікованих COVID-19 через кілька днів після початку лихоманки з'являються докази гострого ураження міокарда з підвищеним рівнем тропоніну, що вказує на його зв'язок із вірусною інфекцією. Механізми пошкодження міокарда, спричиненого

SARS-CoV-2, залишаються до кінця не вивченими, але частково можуть пояснюватися прямим впливом SARS-CoV-2 на кардіальні міоцити або підвищенням регуляції АПФ2 у серці та коронарних судинах (Chen et al., 2020; Vojkova et al., 2020).

Дихальна недостатність і гіпоксія на тлі COVID-19 також можуть викликати пошкодження міокарда, при цьому імунні механізми запалення можуть бути особливо важливими. Так, ураження міокарда призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів, а також адаптивної автоімунної реакції на основі молекулярної мімікрії. Остаточний діагноз міокардиту при COVID-19 має ґрунтуватися на результатах ендоміокардіальної біопсії або автопсії з використанням встановлених гістологічних та імуногістохімічних критеріїв (Madjid et al., 2020).

Порушення регуляції імунної системи та ССЗ на тлі COVID-19

Механізми запалення та активація імунної відповіді лежать в основі широкого спектра ССЗ, включно з атеросклерозом, СН і АГ (Drummond et al., 2019). Запальні реакції при COVID-19 можуть опосередковувати деякі ключові аспекти коморбідної ССЗ (Smeda et al., 2020).

По-перше, ще одним рецептором, через який SARS-CoV-2 може проникати до клітин, є кластер диференціювання CD209. Він експресується у макрофагах, які спричиняють інвазію вірусу в імунні клітини серця та судин (Li et al., 2003).

Також у тяжких випадках COVID-19 спостерігається системне підвищення численних цитокінів, як-то інтерлейкіни (ІЛ)-6, ІЛ-2, ІЛ-7, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, хемокін CXCL10 та фактор некрозу пухлини α, що відповідає характеристикам цитокінового шторму (Huang et al., 2020). Зокрема, високий рівень ІЛ-6 у сироватці

крові є звичайним явищем за даної форми системної запальної відповіді, а також клінічним предиктором смерті від COVID-19 (Ruan et al., 2020). Тож націлювання на ІЛ-6 може бути доцільним при COVID-19 для боротьби із цитокіновим штормом.

Окрім того, було показано, що АГ пов'язана з циркулювальними лімфоцитами, а дисфункція CD8⁺Т-лімфоцитів — із розвитком ССЗ (Siedlinski et al., 2020). Також вважається, що ожиріння відіграє ключову роль у посиленні запальної реакції та імунній дисрегуляції (Mohammad et al., 2021).

Патобіологія коронавірусної інфекції передбачає зв'язування SARS-CoV-2 із рецептором АПФ2, щоб опосередкувати проникнення до клітини-господаря. АПФ2 експресується в легенях, серці та судинах. Коморбідність ССЗ при COVID-19 може бути первинною або вторинною через гостре ураження легень, що призводить до збільшення навантаження на серце (особливо при СН). Цитокіновий шторм може спричинити розвиток ССЗ на тлі COVID-19.

Стратегії діагностики SARS-CoV-2

Високочутлива та специфічна лабораторна діагностика є важливою для виявлення випадків захворювання, відстеження контактів, ефективних і раціональних заходів стримування інфікування SARS-CoV-2 тощо (Chan et al., 2020). Рішення щодо проведення тестувань має ґрунтуватися на клінічних та епідеміологічних факторах і корелювати з оцінкою ймовірності зараження. Європейський центр із профілактики та контролю захворювань (ECDC, 2020) рекомендує, щоб весь медичний персонал і пацієнти проходили комплексне та періодичне обстеження. Хворих на ССЗ, які мають бути госпіталізовані, слід тестувати до (або під час) цього.

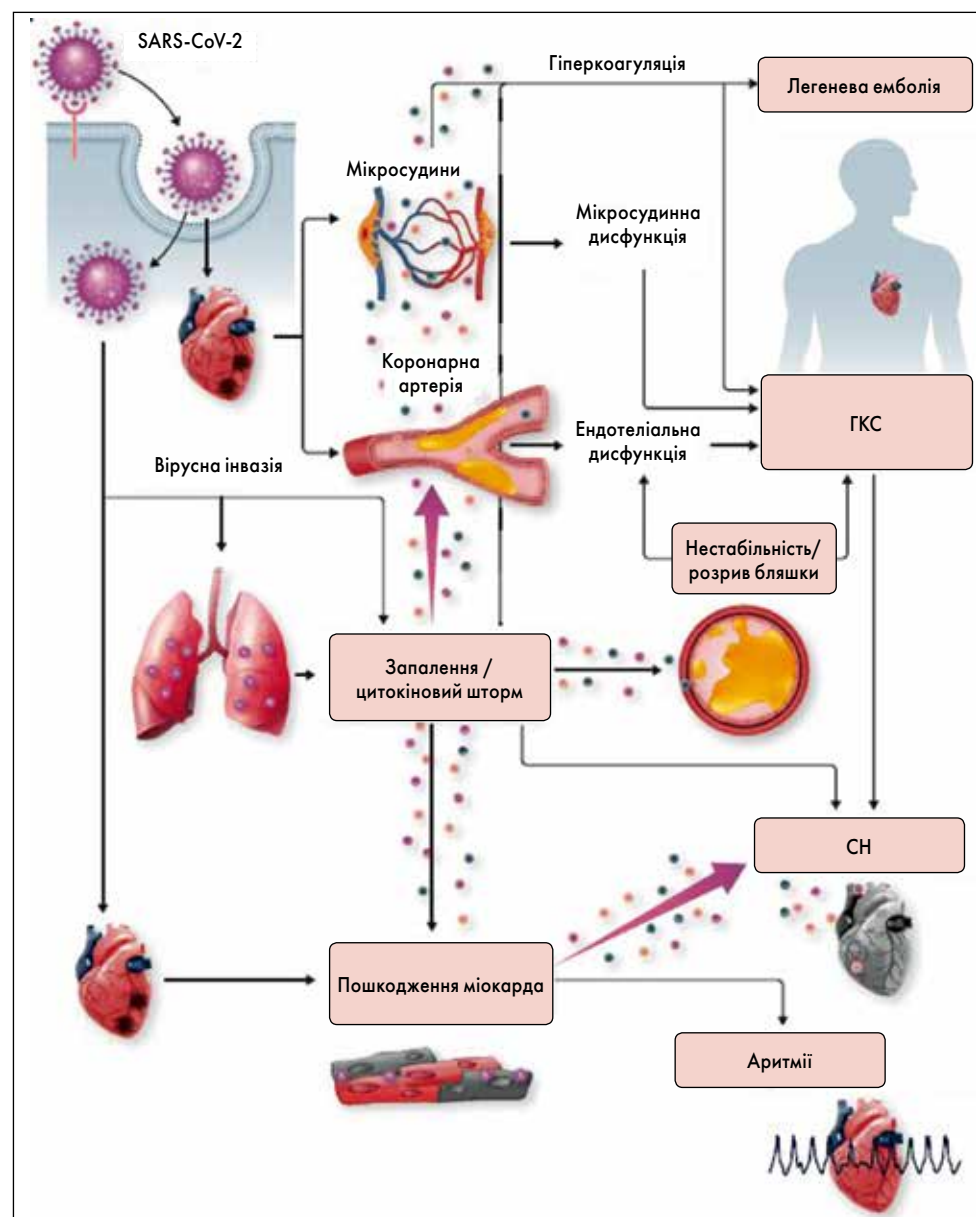


Рис. 1. Ключові прояви та гіпотетичні механізми ураження СС-системи при COVID-19

Хоча виділення самого вірусу за допомогою електронної мікроскопії є найспецифічнішим методом діагностики, він потребує наявності приміщень із біологічною безпекою 3-го рівня, які відсутні в більшості медичних закладів. Тести на виявлення антитіл і антигенів у сироватці крові — найпростіші та найшвидші, але вони ще не пройшли валідацію, а також є ймовірність перехресної реактивності з іншими коронавірусами. Крім того, антитіла неможливо виміряти на початковій стадії інфекції. Тому ПЛР у режимі реального часу залишається найкориснішим лабораторним діагностичним тестом на COVID-19 у всьому світі (BOO3, 2020).

Важливо зазначити, що негативні результати молекулярного тестування (ЗТ-ПЛР) не виключають інфікування SARS-CoV-2 (zareєстровано 1-30% хибно-негативних результатів) і не повинні використовуватися як єдина основа для лікування пацієнтів (Arevalo-Rodriguez et al., 2020). При прийнятті клінічного рішення їх слід поєднувати із даними обстежень, історією пацієнта та епідеміологічною інформацією. Повторне тестування рекомендовано проводити через 48 год у клінічно підозрюваних випадках, результат яких негативний.

Найоптимальніший матеріал для тестування — мазок із носа, а не глотки. Загалом чутливість мазка із носоглотки обмежена 60-70%. Важливо повторити тест, якщо є клінічна підозра на інфекцію SARS-CoV-2. Комп'ютерна томографія (КТ) легень має високу чутливість для діагностики COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів (97%) із позитивним результатом ЗТ-ПЛР (Ai et al., 2020). Було показано, що 60-93% пацієнтів мали початковий позитивний результат на SARS-CoV-2 унаслідок проведення КТ легень до отримання позитивного результату методом ЗТ-ПЛР.

Метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) є важливим інструментом для перевірки покращення стану пацієнта із COVID-19. Однак результат цієї процедури не завжди свідчить про наявність живого вірусу.

Тести на антиген до SARS-CoV-2 широко застосовують у діагностиці, і хоча вони менш чутливі, ніж МАНК, завдяки доступності та швидкості процедури можуть сприяти загальному потенціалу обстеження із приводу COVID-19 (ECDC, 2021). Аналіз крові на антитіла IgM або IgG до SARS-CoV-2 може бути корисним для виявлення осіб, які раніше перенесли інфекцію, а також пацієнтів із поточним COVID-19, які мали симптоми протягом 3-4 тижнів. Застосування даного методу в гострих умовах обмежене латентним періодом вироблення антитіл під час інфекції.

Таким чином, пріоритети тестування залежать від систем охорони здоров'я окремих країн.

Діагностика COVID-19 ґрунтується на поєднанні епідеміологічних критеріїв, наявності клінічних симптомів, лабораторних досліджень і тестувань на основі клінічної візуалізації. Якість відбору зразків та час транспортування до лабораторії є важливими для уникнення хибно-негативних результатів тестів. ПЛР у режимі реального часу — найоптимальніший лабораторний діагностичний тест на COVID-19.

Діагностика ССЗ у пацієнтів із COVID-19 Біль за грудиною

Біль чи відчуття стиснення за грудиною часто зустрічаються у пацієнтів з активною формою COVID-19. Гіпоксемія і тахікардія можуть призводити до болю у грудях і змінам на електрокардіограмі (ЕКГ), що свідчать про розвиток ішемії міокарда.

За наявності підвищених рівнів біомаркерів у поєднанні з аномаліями на ЕКГ можна запідозрити ІМ II типу.

Проте інколи пацієнти із ГКС відчували типові симптоми, пов'язані з ішемією, на тлі COVID-19. При коронавірусі ймовірно ускладнення диференційної діагностики, адже можуть спостерігатися задишка та респіраторні симптоми, які передують або прискорюють серцеві ознаки й симптоми.

Задишка, кашель і порушення дихання

Диспноє є одним із типових симптомів COVID-19. За ускладненого перебігу інфекції задишка зустрічається у 31-55% у госпіталізованих пацієнтів, з яких у 92% — до ВІТ. Кашель має місце у 59,4-81,1% осіб із COVID-19 незалежно від тяжкості хвороби (Zhou et al., 2020). Частіше спостерігається непродуктивний (сухий) кашель, а мокротиння — у 23-33,7% випадків (Huang et al., 2020; Guan et al., 2020).

Ризик ГРДС зростає з віком (≥ 65 років), наявністю супутніх захворювань (як-то АГ, ЦД, ожиріння), нейтрофілії, лімфоцитопенії, підвищених лабораторних маркерів дисфункції органів. Смертність серед пацієнтів із COVID-19 та ГРДС висока (~50%) (Ruan et al., 2020).

Кардіогенний шок

Рання, точна та швидка діагностика кардіогенного шоку (КШ) в осіб із підтвердженим або підозрюваним COVID-19 є важливою. Точна частота КШ у таких пацієнтів невідома, але в них підтверджено наявність кардіогенного і змішаного шоку при гострому ІМ і без нього (Naragi et al., 2021; Kim et al., 2020). У тяжкохворих на COVID-19 із ризиком розвитку КШ та сепсису слід враховувати змішану етіологію кардіогенного й септичного шоку на додаток до єдиного кардіогенного компонента. Як відомо, гіперзапальний синдром асоційований із КШ у пацієнтів з бівентрикулярною недостатністю (Chau et al., 2020).

Аритмії, позалікарняна зупинка серця

Зростання даних у всьому світі свідчить про значне зниження діагностики та лікування серцевих аритмій під час нинішньої пандемії. Симптоми бради- й тахіаритмій не відрізняються від звичайної клінічної картини. Однак, враховуючи їх можливий збіг із деякими клінічними проявами COVID-19, потрібно уважно слідкувати за ознаками та симптомами серцевої аритмії (Boriani et al., 2020).

Частота аритмій у стабільних пацієнтів із COVID-19 є низькою. І навпаки, показник вищий у критичних хворих та за наявності підвищених маркерів пошкодження міокарда (Oikonomou et al., 2020).

У зв'язку з пандемією COVID-19 та погіршенням її короткострокових наслідків спостерігається підвищення частоти позалікарняної зупинки серця. Остання переважно є вторинною щодо електричної активності без пульсу та/або асистолії в інфікованих хворих (Hayek et al., 2020; Thapa et al., 2021).

Пневмонія і тяжкий грип

Пневмонія та тяжкі інфекції грипу пов'язані зі значно підвищеним короткостроковим ризиком ІМ та смертністю, насамперед серед пацієнтів старшого віку й осіб із СН, ішемічною хворобою серця, АГ або ожирінням в анамнезі (Corrales-Medina et al., 2015; Kwong et al., 2009). Крім того, у контексті COVID-19 спостерігається підвищена частота епізодів ВТЕ (Wichmann et al., 2020).

Під час епідемії грипу також має місце постійне зростання частоти летальних випадків через ураження коронарних

артерій, підтверджених при автопсії (Madjid et al., 2007). Примітно, що пошкодження міокарда під час COVID-19 є одним із предикторів вищого ризику СС-ускладнень та несприятливих клінічних результатів (Shi et al., 2020).

Біль у грудях, задишка і кашель є частими симптомами в осіб, що страждають на COVID-19. Хронічні прояви та ГКС нерідко пов'язані з респіраторними симптомами. В інфікованих хворих із порушенням перфузії органів-мішеней та ризиком КШ сепсис або змішаний шок також слід розглядати як можливий етіологічний фактор. Під час пандемії спостерігається значне зниження діагностики й лікування серцевих аритмій, почастишали випадки позалікарняної зупинки серця. Поширеність аритмій є вищою у критичних пацієнтів та хворих із підвищеними маркерами ураження міокарда. Пневмонія, грип та ГРВІ асоційовані з підвищеним короткостроковим ризиком СС-подій. Варто пильнувати можливий розвиток ГКС, інсульту та ВТЕ-ускладнень одразу після перенесеної пневмонії.

Біомаркери

Потенційні механізми, що лежать в основі пошкодження міокарда у хворих на COVID-19, до кінця не вивчені. Однак найімовірнішою причиною є пряме (не-коронарне) ураження міокарда (рис. 2).

Пошкодження кардіоміоцитів і гемодинамічний стрес, які кількісно визначаються концентраціями серцевого тропоніну Т/І та натрійуретичного пептиду типу В (BNP) / N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) відповідно, можуть виникати на тлі COVID-19. Рівень цих біомаркерів корелює з тяжкістю захворювання та смертністю.

Концентрації серцевого тропоніну Т/І і BNP/NT-proBNP слід інтерпретувати як кількісні зміни. У пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, незначне збільшення вмісту серцевого тропоніну Т/І та/або BNP/NT-proBNP зазвичай є наслідком наявної патології серця та/або гострого ураження / стресу, пов'язаного з COVID-19 (Gao et al., 2020; Collet et al., 2021).

За відсутності типового болю у грудях при стенокардії та/або ішемічних змін на ЕКГ пацієнти з легким підвищенням серцевого тропоніну Т/І (приміром, у <2-3 рази вище від верхньої межі норми) не потребують обстеження та/або лікування ІМ I типу. В осіб із COVID-19 слід вимірювати концентрацію серцевого тропоніну Т/І, якщо діагноз ІМ I типу базується на клінічних ознаках, або при вперше розвиненій дисфункції лівого шлуночка. Незалежно від діагнозу моніторинг серцевого тропоніну Т/І є корисним для прогнозування та стратифікації ризику (Xu et al., 2020; Ibanez et al., 2018).

Вимірювання D-димеру допомагає кількісно визначити зміни процесу коагуляції при COVID-19. Серійні аналізи рівня D-димеру можуть бути корисними при виборі пацієнтів для проведення візуалізації з приводу ендотеліту та ВТЕ на тлі COVID-19 та/або застосування антикоагулянтів у дозах, вищих за профілактичні. Діагностичні критерії ЕКГ щодо ССЗ використовують як серед інфікованих SARS-CoV-2, так і в загальній популяції (Konstantinides et al., 2020).

Пошкодження кардіоміоцитів і гемодинамічний стрес можуть виникати при COVID-19 на основі визначення певних біомаркерів, рівень яких корелює з тяжкістю захворювання та смертністю. Незалежно від діагнозу моніторинг серцевого тропоніну Т/І корисний для прогнозування і стратифікації ризику. Вимірювання D-димеру допомагає кількісно визначити зміни процесу коагуляції при COVID-19.

Методи неінвазивної візуалізації

Пацієнтам із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 не варто проводити нетермінову чи рутинну візуалізацію серця. Відповідно, неургентні або планові обстеження слід відкласти доти, доки не стане відомо, що у хворого немає інфекції SARS-CoV-2 (Gluckman et al., 2020). Доцільно повторно оцінити, яка методика візуалізації найкраща для пацієнтів із поглядом як діагностичної ефективності, так і інфекційного ризику для навколишнього середовища.

Слід уникати виконання трансторакальної, трансезофагеальної (ТЕЕ) та стресової ехокардіографії (ЕхоКГ) у пацієнтів, результати тестувань яких навряд чи вплинуть на стратегію лікування. ТЕЕ асоційована з підвищеним ризиком поширення COVID-19 через високу аерозолізацію вірусу, тож варто віддавати перевагу альтернативному методу візуалізації.

У пацієнтів, інфікованих COVID-19, ЕхоКГ слід виконувати виключно для отримання важливих клінічних відповідей. Ультразвукове дослідження (УЗД) за місцем надання медичної допомоги, сфокусоване УЗД серця та ЕхоКГ у ВІТ є ефективними варіантами скринінгу СС-ускладнень при COVID-19 (Soldati et al., 2020; Dweck et al., 2020).

КТ серцево-судинної системи слід проводити госпіталізованим пацієнтам лише відповідно до показань, за яких результати візуалізації можуть вплинути на терапію. КТ-коронарографія може бути оптимальним неінвазивним методом візуалізації для діагностики ІХС, оскільки скорочує час опромінення пацієнтів та медперсоналу. КТ серця має потенційні переваги перед ТЕЕ щодо виключення вушка лівого передсердя

та внутрішньосерцевого тромбу перед кардіоверсією (Choi et al., 2020).

Пацієнтам із респіраторним дистрес-синдромом рекомендовано КТ грудної клітки для оцінки змін, типових для COVID-19. За наявності показання для проведення візуалізації із введенням контрасту варто перевірити функцію нирок хворого (Han et al., 2020).

Методи ядерної кардіології є доцільними лише за особливих показань та відсутності можливості виконання інших процедур візуалізації. Рекомендовані найкоротші тривалості сканування та час експозиції, а також використання стандартної дози і швидких протоколів збору даних. На додачу, слід розглянути можливість отримання зображення з корегуванням загасання фотона. Варто зазначити, що позитронно-емісійна томографія мінімізує час збирання даних (Skali et al., 2020).

Слід використовувати скорочені протоколи магнітно-резонансної томографії серця, спрямовані на розв'язання клінічної проблеми (SCMR, 2020). Даний метод має переваги у разі клінічно підозрюваного гострого міокардиту (Ferreira et al., 2018).

Під час фізичних вправ підвищується ризик поширення вірусу, тож у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 слід уникати навантажувальних проб, обираючи альтернативні варіанти діагностики. У разі невідкладної потреби проведення такого обстеження, приміром серцево-легеневої проби з навантаженням при пізніх стадіях СН, варто розглянути можливість виключення інфекції SARS-CoV-2 за допомогою мазка з носоглотки до тестування із запровадженням додаткових запобіжних заходів (Wood et al., 2020; Dengel, Evanoff, 2021).

Неінвазивні процедури візуалізації у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 слід проводити залежно від клінічних обставин, переважно у невідкладних ситуаціях, а не рутинно. УЗД за місцем надання медичної допомоги, сфокусоване УЗД серця та ЕхоКГ у ВІТ — ефективні методи скринінгу СС-ускладнень при COVID-19.

Диференціальна діагностика

У хворих на COVID-19 із клінічними проявами, схожими на такі при ССЗ, слід контролювати три основні моменти:

1. Пацієнти із COVID-19 можуть мати СС-події, що викликані або не викликані інфекцією. До них належать ГКС, гостра СН, аритмії, ВТЕ, КШ та зупинка серця. Ці синдроми потребують швидкої діагностики й лікування, та їх не слід ігнорувати через наявність COVID-19.

2. Ураження міокарда, пов'язане із SARS-CoV-2, також може призвести до виникнення клінічної картини, що вказує на кардіальні події, тому його також слід розглядати як диференціальний діагноз.

3. Особи із COVID-19 інколи мають симптоми, що імітують СС-події, включно із болем у грудях, задишкою та шоком, навіть за відсутності пошкодження міокарда.

Наявність COVID-19 не повинна перешкоджати систематичному пошуку СС-подій, включно із ГКС. Слід мати на увазі пов'язані з коронавірусом кардіальні ураження як диференціальні діагнози. Важливо виключити інші прояви й ускладнення COVID-19, що імітують захворювання серця.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

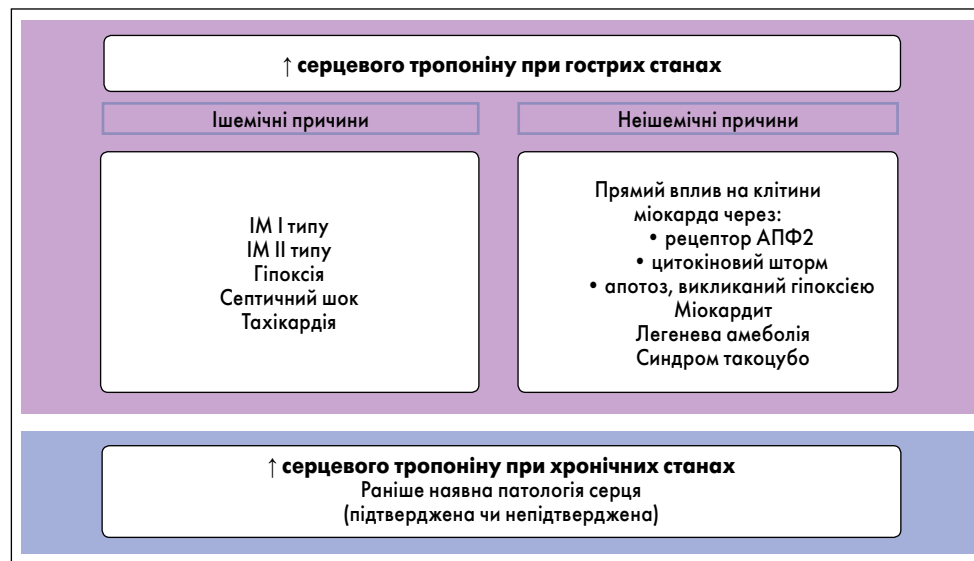


Рис. 2. Потенційні механізми, що лежать в основі підвищення серцевого тропоніну та пошкодження міокарда у пацієнтів із COVID-19

Пацієнт зі стабільною стенокардією: як обрати оптимальну антиангінальну терапію?

Стенокардія – це клінічний синдром, який характеризується болем у грудній клітці внаслідок ішемії міокарда, переважно викликаним фізичним навантаженням або стресом, та не пов'язаний із некрозом кардіоміоцитів. Основною відмінною ознакою стабільної стенокардії є стереотипний характер болевих нападів. Медикаментозна терапія першої лінії у пацієнтів зі стабільною стенокардією зазвичай включає бета-блокатори (ББ) та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК). Доказів на підтримку оптимального препарату другої лінії наразі бракує.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний процес, який супроводжується формуванням обструктивного чи необструктивного атеросклерозу вінцевих артерій. Вплив на перебіг патології здійснюється шляхом корекції способу життя, застосування фармакологічних методів терапії та інвазивних втручань, спрямованих на стабілізацію захворювання або його регресію. Для ІХС може бути характерний тривалий стабільний період, що має назву хронічного коронарного синдрому (ХКС), а у разі гострого атеротромботичного ускладнення внаслідок розриву бляшки розвивається гострий коронарний синдром (ГКС).

Стенокардія залишається класичною ознакою та одним з основних критеріїв встановлення діагнозу ІХС. Наявність стенокардії не просто погіршує якість життя пацієнтів, але й суттєво підвищує ризик серцево-судинних (СС) ускладнень, про що свідчать результати низки досліджень.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо лікування ХКС, медикаментозна терапія симптомних пацієнтів потребує призначення одного або більше препаратів для полегшення ангінозного болю / ішемії в комбінації з ліками для попередження СС-подій (І, С).

Рекомендації щодо менеджменту осіб зі стенокардією/ішемією наступні:

- препаратами першої лінії є ББ та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК) для контролю ЧСС і симптомів (І, А);
- нітрати короткої дії призначають для полегшення стенокардії (І, В);
- до препаратів другої лінії терапії відносять нітрати пролонгованої дії (НПД), івабрадин, нікорандил, ранолазин або триметазидин.

Рекомендації щодо застосування антиангінальної терапії згідно з ESC (2019) наведено у таблиці 1.

Наразі досліджень, присвячених застосуванню різних стратегій лікування при стабільній ІХС, досі бракує. J. Belsey et al. (2015) виконали систематичний огляд результатів доступних клінічних випробувань, щоб розширити дані з використання ББ, БКК, НПД, івабрадину, нікорандилу, ранолазину або триметазидину в пацієнтів зі стенокардією.

Матеріали й методи дослідження

Критерії пошуку та оцінки даних

Дослідники провели пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE та Кокранівському центральному реєстрі клінічних випробувань, щоб визначити рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені використанню зазначених вище стратегій лікування при стабільній ІХС. Роботи мали відповідати таким критеріям включення:

- рандомізоване контрольоване дослідження;
- паралельна група або перехресний дизайн;
- принаймні дві групи монотерапії першої лінії та одна група лікування першої лінії + засіб іншого класу;
- симптомні пацієнти зі стабільною стенокардією;
- кожний метод лікування мав бути оцінений протягом щонайменше двох тижнів із перервою між курсами принаймні один тиждень у випадку досліджень із перехресним дизайном;

- наявність достатньої кількості даних про один або більше з таких результатів, як загальна тривалість навантажувальних проб, час до депресії ST на 1 мм та початку стенокардії, щотижнева частота нападів стенокардії та щотижнєве застосування нітратів короткої дії.

Тривалість переносимості фізичних навантажень (стандартне відхилення) оцінювали наприкінці кожного періоду лікування для окремих кінцевих точок. Також були проаналізовані та скореговані щотижневі дані стосовно частоти нападів стенокардії та кількості використаних додаткових доз нітратів короткої дії.

Статистичний аналіз

Результати для кожної комбінації терапії першої лінії та додаткових препаратів були об'єднані за допомогою моделі випадкових ефектів, щоб отримати загальну оцінку зваженої відносної користі для кожного класу лікування. З метою аналізу даних навантажувальних проб використовували стандартизовану середню різницю, яку розраховували шляхом зваженого об'єднання середньої різниці тривалості навантажень для кожного дослідження, поділеної на стандартне відхилення.

Відносне зниження частоти нападів стенокардії щотижня або використання нітратів короткої дії враховували як клінічні результати. Їх визначали як середню різницю в частоті нападів або застосуванні нітратів між групами монотерапії, поділену на частоту, що спостерігалася у контрольній групі монотерапії. В обох випадках використовували показник ІТТ-популяції (intention-to-treat).

Аналіз підгруп

Дослідницький аналіз був проведений з урахуванням таких підгруп випробувань:

1. Дослідження, опубліковані до або після 1990 р.
2. Дослідження з низькою та високою вихідною частотою нападів стенокардії на основі показника сім випадків на тиждень.
3. Дослідження залежно від стадії хвороби на основі однієї або кількох із наступних характеристик: >75% осіб із багатосудинним ураженням; >10% пацієнтів із серцевою недостатністю функціонального класу (ФК) III або IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); >25% хворих із раніше проведеною реваскуляризацією.

Порогові значення встановлювали за допомогою ретроспективного аналізу на підставі оцінки розподілу досліджень за відповідними характеристиками у базі даних.

Результати дослідження

Внаслідок пошуку було виявлено 46 досліджень, які відповідали всім критеріям включення та містили 71 порівняльну стратегію лікування. Найбільша кількість досліджень стосувалася вивчення БКК на додаток до ББ (n=2468), дещо менше – ББ як ад'ювантної терапії до БКК (n=1489), НПД, ранолазину чи триметазидину як додаткового лікування до ББ або БКК (n=329, 1388 та 2875 відповідно) і 1 дослідження івабрадину як ад'юванту до ББ (n=889) (Pehrsson et al., 2000; Kosiborod et al., 2013; Danchin et al., 2011).

У дослідженні були оцінені загальновизнані параметри антиангінальної ефективності, такі як:

- загальна тривалість навантажень;
- час до появи болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- час до появи депресії сегмента ST при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- частота нападів стенокардії;
- динаміка потреби у нітрогліцерині.

Клінічні результати відповідно до застосованих класів препаратів представлені в таблиці 2 й на рисунку.

Вплив лікування на результати навантажувальної проби

При оцінюванні часу до депресії сегмента ST найбільша статистично значуща користь спостерігалася при застосуванні БКК або ББ та ад'ювантної терапії НПД. На другому місці за ефективністю було лікування, при якому БКК був доданий до ББ. Комбінації інших препаратів показали дещо гірший результат щодо впливу на час до депресії сегмента ST.

Що стосується часу до нападу стенокардії, найбільші статистично значущі переваги мали місце для БКК як ад'ювантної терапії до ББ.

Вихідна частота стенокардії

Загалом було проведено 12 досліджень за участю пацієнтів із середньою вихідною частотою стенокардії сім нападів на тиждень та 21 – із показником менш ніж сім нападів на тиждень. Усі роботи з вивчення ранолазину та івабрадину включали хворих із низькою початковою частотою нападів. Випробування з оцінки комбінації ББ або БКК + НПД проводили у популяціях із високою вихідною частотою нападів.

Для решти груп лікування (ББ + БКК і БКК + ББ) величина позитивного ефекту була найбільшою в осіб із високою частотою нападів на початку спостереження.

Прогресування захворювання

Із загальної кількості досліджень 21 містило інформацію про попередню реваскуляризацію, 15 – частоту багатосудинних уражень коронарних артерій і 17 – серцеву недостатність. Загалом для аналізованих клінічних показників, а саме загальної тривалості навантаження, часу до депресії сегмента ST та стенокардії, спостерігалася загальна тенденція до більшої користі від лікування у пацієнтів без тяжких патологій.

Обговорення

У систематичному огляді та метааналізі J. Belsey et al. (2015) було оцінено вплив низки класів антиангінальних препаратів як на показники навантажувальної проби, так і на клінічні результати при використанні в межах додаткового лікування у пацієнтів зі стабільною ІХС та залишковою стенокардією. Результати підтвердили ефективність загальноприйнятої стратегії початкового призначення БКК і ББ як подвійної терапії щодо більшості досліджених порівнянь ліків.

Переваги для клінічної практики

Користь від застосування ББ як терапії першої лінії в осіб зі стабільною стенокардією добре відома. Інші класи препаратів зазвичай використовують, якщо ББ протипоказаний, неефективний або погано переноситься. Такий підхід до лікування відображає численні докази антиангінальної ефективності ББ та багаторічний досвід їх застосування.

Табл. 1. Рекомендації щодо застосування антиангінальних/антиішемічних препаратів у пацієнтів зі стабільною ІХС

Рекомендації	Клас	Рівень
Загальні рекомендації		
• Медикаментозна терапія включає антиангінальні/антиішемічні препарати >1 + засоби для запобігання ускладненням • Навчання пацієнтів щодо особливостей захворювання, факторів ризику та можливої терапевтичної стратегії • Контроль/корекція терапії впродовж 2-4 тижнів після початку	I	C
Антиангінальна/антиішемічна терапія		
Швидкодіючі нітрати – для купірування нападів стенокардії напруження	I	B
ББ та/чи БКК є терапією 1-ї лінії для контролю ЧСС і симптомів захворювання	I	A
Якщо симптоми не контролюються – рекомендована комбінація ББ + дигідропіридиновий БКК	IIa	C
Комбінацію ББ + дигідропіридиновий БКК можна розглядати як стартову терапію 1-ї лінії	IIa	B
Нітрати тривалої дії є 2-ю лінією терапії, якщо стартове лікування із ББ та/чи БКК протипоказане, погано переносяться чи недостатньо ефективне. У разі призначення нітратів тривалої дії рекомендовано забезпечити безнітратний період протягом доби для запобігання розвитку толерантності	IIa	B
Івабрадин, нікорандил, ранолазин, триметазидин – 2-га лінія терапії для зниження частоти нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять, мають протипоказання, або ж симптоми недостатньо контролюються при використанні ББ, БКК, нітратів тривалої дії	IIa	B
У пацієнтів із низькими ЧСС та АТ ранолазин чи триметазидин можна розглядати як терапію 1-ї лінії	IIb	C
У деяких пацієнтів можна розглядати застосування комбінації ББ чи БКК із препаратами 2-ї лінії (як-то ранолазин, нікорандил, івабрадин, триметазидин) з урахуванням ЧСС, АТ, переносимості	IIb	B
Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.		

Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.

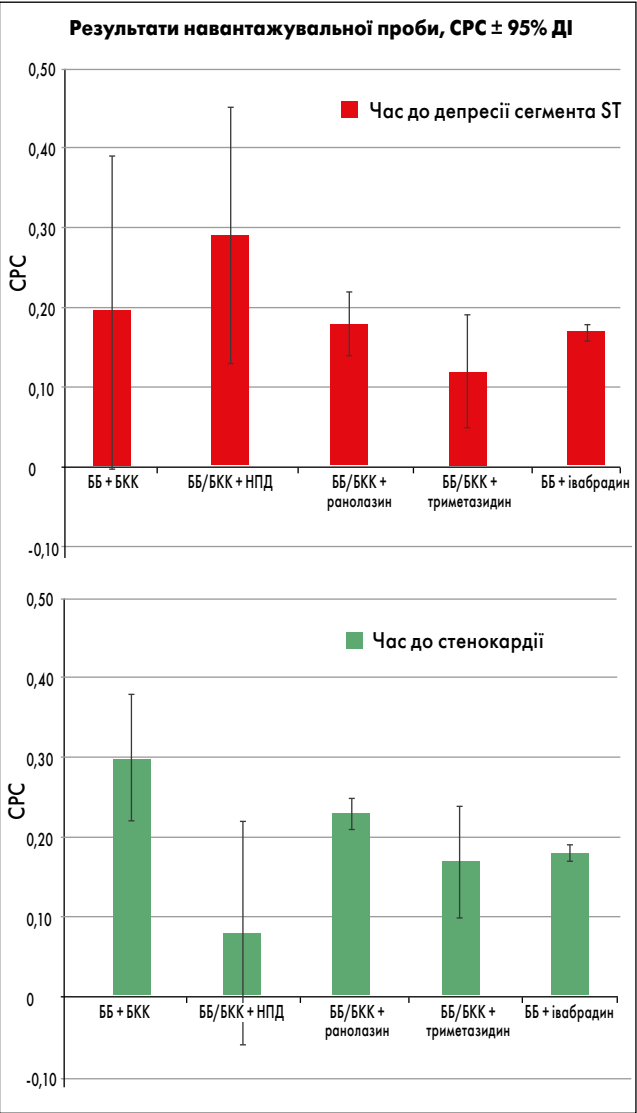


Рисунок. Порівняльні результати за різними класами препаратів: (А) оцінка часу до депресії сегмента ST, (Б) оцінка часу до стенокардії
Примітки: CPC – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал.

Однак рішення про те, який клас препарату використовувати для терапії першої лінії або ж як додатковий засіб у пацієнтів зі стенокардією, слід приймати виключно на основі ймовірної антиангінальної ефективності та залежно від клінічної ситуації. Відповідно до настанов ESC (2019) щодо лікування стабільної ІХС, ББ і БКК рекомендовані як антиангінальні засоби першого вибору, які можна використовувати як окремо, так і в комбінації. Комбінований ефект зазначених методів лікування підкріплений переконливими даними, зазвичай при додаванні БКК до попередньої терапії ББ, і ефективність такої стратегії було підтверджено у поточному метааналізі. Однак необхідно пам'ятати, що при виборі ад'ювантної терапії важливо брати до уваги індивідуальні особливості пацієнта, такі як супутні захворювання та гемодинамічні зміни (Montalescot et al., 2013).

Табл. 2. Результати метааналізів для кожного класу антиангінальних препаратів щодо п'яти досліджуваних клінічних наслідків						
Базова терапія (часовий період)	Додаткова терапія	Навантажувальна проба (CPC ± 95% ДІ)			Клінічні результати (ВЗЧ ± 95% ДІ)	
		загальний час	час до депресії сегмента ST	час до початку нападу стенокардії	частота нападів стенокардії	використання нітратів
ББ (1981-2000)	БКК	0,12 (0,07-0,17) p<0,0001; n=2571	0,20 (0,00-0,40) p=H3; n=2207	0,30 (0,22-0,38) p<0,0001; n=2210	0,21 (0,08-0,32) p=0,002; n=2149	0,23 (0,06-0,36) p=0,01; n=1624
БКК (1983-2000)	ББ	0,09 (0,01-0,17) p=0,04; n=986	0,22 (від -0,01 до -0,45) p=H3; n=1075	0,20 (0,10-0,31) p=0,0002; n=1007	0,30 (від -0,55 до -0,68) p=H3; n=921	0,33 (0,21-0,43) p<0,0001; n=800
ББ чи БКК (1983-1991)	НПД	0,14 (0,00-0,28) p=0,04; n=332	0,29 (0,13-0,44) p=0,0004; n=200	0,08 (від -0,06 до -0,23) p=H3; n=332	0,19 (0,11-0,25) p<0,0001; n=296	0,13 (0,04-0,20) p=0,004; n=332
ББ чи БКК (2004-2013)	Ранолазин	0,20 (0,19-0,21) p<0,0001; n=1092	0,18 (0,14-0,23) p<0,0001; n=1092	0,23 (0,21-0,25) p<0,0001; n=1092	0,22 (0,10-0,32) p=0,0006; n=2040	0,32 (0,22-0,40) p<0,0001; n=2040
ББ чи БКК (1984-2011)	Триметазидин	0,06 (0,02-0,11) p=0,006; n=3493	0,12 (0,05-0,19) p=0,001; n=3493	0,17 (0,10-0,25) p<0,0001; n=3203	0,21 (0,01-0,36) p=0,04; n=3224	0,21 (від -0,02 до -0,38) p=H3; n=3238
ББ (2009)	Івабрадин	0,10* (0,09-0,11) p<0,0001; n=889	0,17* (0,16-0,18) p<0,0001; n=889	0,18* (0,17-0,19) p<0,0001; n=889	0,00* (від -0,15 до -0,13) p=H3; n=889	Немає даних

Примітки: ВЗЧ – відносне зниження частоти, CPC – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал, H3 – дані незначущі.
* Для оцінки цього результату використані дані 1 дослідження.

Висновки
Згідно з результатами систематичного огляду та метааналізу, користь комбінації ББ та БКК у хворих на стабільну ІХС підтверджено найширшою доказовою базою.
На українському фармацевтичному ринку доступний препарат **Алотендин**, діючими речовинами якого є бісопролол та амлодипін. Препарат застосовують для лікування АГ та хронічної стабільної стенокардії.
Бісопролол – селективний блокатор β_1 -адренорецепторів, що зменшує вплив на них катехоламінів. Механізм антигіпертензивної дії реалізується шляхом зниження хвилинного об'єму серця, симпатичної стимуляції периферичних судин і пригнічення вивільнення реніну нирками. Антиангінальний ефект пов'язаний із блокадою β_1 -адренорецепторів, що сприяє зниженню потреби міокарда у кисні за рахунок негативної хронотропної та інотропної дії. Таким чином, бісопролол усуває або зменшує виразність симптомів ішемії.
Амлодипін – антагоніст іонів кальцію, антигіпертензивний ефект якого зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладку мускулатуру судин, а антиангінальний – розширенням периферичних артерій і, як наслідок, зменшенням загального постнавантаження. Це знижує споживання енергії міокардом та його потребу в кисні. Також на тлі застосування

амлодипіну відбувається розширення основних коронарних артерій і артерійол у незмінених та ішемізованих зонах міокарда, що збільшує надходження кисню до міокарда.
У пацієнтів зі стенокардією амлодипін подовжує загальний час виконання фізичного навантаження, час до виникнення епізоду стенокардії та значущої депресії сегмента ST, а також знижує частоту нападів і потребу в застосуванні нітрогліцерину.
Прихильність до лікування і регулярне приймання призначених медикаментів є важливими умовами більш сприятливого перебігу будь-якого хронічного захворювання, зокрема ІХС. У сучасній світовій практиці визнано, що використання фіксованих комбінацій лікарських засобів, а отже, зменшення кількості таблеток, які необхідно щоденно приймати хворому, поліпшують прихильність до терапії та, відповідно, її ефективність.
Алотендин доступний у таблетованій формі по 5/5 мг, 5/10 мг та 10/5 мг. Рекомендована добова доза – 1 таблетка відповідного дозування, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Наявність різних дозувань Алотендину забезпечує можливість оптимального призначення препарату залежно від індивідуальних потреб хворих.

Підготувала **Олена Коробка**





Алотендин

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза – 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04. **Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Виробник:** ЗАТ «Фармацевтичний завод Егіс». **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.



Кальцій не допомагає пацієнтам із зупинкою серця

У межах нового рандомізованого контрольованого дослідження введення кальцію дорослим із зупинкою серця поза лікарнею не покращувало стійкого відновлення спонтанного кровообігу. Вчені навіть висловили припущення про його негативний вплив.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне випробування, проведене у центральному регіоні Данії з 2020 по 2021 рр., включало 397 дорослих пацієнтів із позалікарняною зупинкою серця. Хворі отримували дві внутрішньовенні або внутрішньокісткові дози 5 ммоль хлориду кальцію (n=197) чи фізіологічного розчину (n=200). Перше дозування вводили одразу після першої дози адреналіну.

Дослідження було припинене достроково через побоювання щодо шкоди у групі, в котрій застосовували кальцій, після запланованого проміжного аналізу 383 учасників.

Було показано, що відновлення спонтанного кровообігу відбулося в 19% пацієнтів групи кальцію порівняно із 27% особами, яким вводили фізіологічний розчин. Як резюмують данські вчені, ці результати не підтверджують ефективність призначення кальцію під час позалікарняної зупинки серця у дорослих.

За словами співавтора дослідження, доктора медицини **Ларса Андерсена**, є кілька потенційних механізмів, завдяки яким кальцій вважається корисним при зупинці серця. Це інотроп, тому він покращує роботу серця. Кальцій також має пресорний ефект, тому більше крові повертатиметься до серця, що може збільшити шанси відновлення кровообігу. До того ж існує гіпотеза, що він може стабілізувати клітинні мембрани. Однак на підставі отриманих результатів показано, що жодної користі при введенні кальцію зазначеній групі хворих не продемонстровано. Хоча й не можна упевнено стверджувати, що він є шкідливим.

За матеріалами www.medscape.com

Комп'ютерна модель на базі штучного інтелекту прогнозує прогресування захворювання під час старіння

На основі штучного інтелекту команда дослідників з Університету штату Нью-Йорк у Буффало (США) розробила нову систему, яка моделює прогресування хронічних захворювань у міру старіння пацієнтів.

Як зауважив провідний автор дослідження, професор фармацевтичних наук, доктор **Муралі Раманатан**, існує незадоволена потреба у масштабованих підходах, які можуть забезпечити рекомендації щодо фармацевтичної допомоги протягом усього життя за наявності старіння та хронічних супутніх патологій. Цю прогалину у знаннях потенційно може бути подолано інноваційним моделюванням прогресування захворювання.

Комп'ютерна модель оцінює метаболічні та серцево-судинні біомаркери для розрахунку стану здоров'я та ризику захворювання протягом усього життя пацієнта. Вчені проаналізували сім метаболічних біомаркерів, як-то індекс маси тіла, співвідношення талії та стегон, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, тригліцериди, глюкоза та глікований гемоглобін. Досліджувані кардіоваскулярні біомаркери включали систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частоту пульсу й гомоцистеїн.

Під час аналізу зміни метаболічних і серцево-судинних біомаркерів модель «дізнається», як старіння впливає на ці вимірювання. Завдяки машинному навчанню система використовує пам'ять попередніх рівнів біомаркерів для прогнозування майбутніх вимірювань, які в кінцевому підсумку показують, як метаболічні та кардіоваскулярні захворювання прогресують із часом.

Це моделювання здатне полегшити оцінку довготривалої хронічної медикamentозної терапії та допомогти клініцистам контролювати відповідь на лікування при таких станах, як цукровий діабет, високий рівень холестерину, артеріального тиску тощо.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Цукровий діабет разом із гіпертонією погіршують структуру та функції мозку

У людей, які страждають на цукровий діабет (ЦД) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), загальний стан мозку і когнітивне здоров'я є гіршими, ніж у тих, хто має лише одне із цих захворювань. Результати нещодавньої роботи вчених з Оксфордського університету та Університетського коледжу Лондона (Велика Британія) показали, що профілактика ЦД і АГ може уповільнити структурні зміни мозку, зниження когнітивних функцій та деменцію.

У поперечне дослідження було залучено 38 918 осіб (зокрема 2043 особи із ЦД), які згодом отримали магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку в межах надання даних до Біобанку Великої Британії. До аналізу були включені особи, які повідомили про будь-які нейродегенеративні або споріднені захворювання.

У пацієнтів із ЦД зовнішній вигляд мозку на МРТ був значно гіршим після поправки на можливі фактори, включно із серцево-судинними патологіями. Загальний об'єм мозку та сірої речовини у хворих на ЦД був зменшений приблизно на 10-20% порівняно із такими без ЦД. Також в осіб із ЦД бали за п'ятьма із семи тестів когнітивних функцій були суттєво нижчими.

Таким чином, у людей, які страждають як на ЦД, так і на АГ, загальний обсяг сірої речовини є значно меншим порівняно з тими, які хворіють лише на ЦД. До того ж такі пацієнти мають гірші результати за тестами на час реакції та заміни символічних цифр, які є частиною тестування когнітивних функцій.

За матеріалами www.medscape.com

Виявлено нову клітину, яка регулює частоту серцевих скорочень

Дослідники з Університету Нотр-Дам (США) нещодавно виявили в серці новий тип клітин, які допомагають регулювати частоту серцевих скорочень. Також вони можуть стати важливим ключем до розуміння деяких типів вроджених вад серця та іншої кардіальної патології.

Клітини, що були названі nexus glia, нагадують астроцити головного мозку. Коли нещодавно ідентифіковані клітини були видалені, частота серцевих скорочень зросла, а коли їх позбавили ключового гена, який керує гліальним розвитком, серце билось нерегулярно.

Група науковців спочатку виявила зазначені клітини у серці рибок *Danio rerio*, а згодом підтвердила їх існування як у мишей, так і в людини. Було продемонстровано, що серцева глія у тракті відтоку є критичним регулятором як симпатичної, так і парасимпатичної систем. Ці дані визначають вирішальну роль глії у серцевому гомеостазі.

На думку вчених, якщо можливо знайти новий клітинний елемент у розв'язанні проблеми серцево-судинної системи, це може стати підґрунтям для майбутніх досліджень. Це ще один приклад того, як вивчення базової нейробіології може сприяти розумінню природи багатьох різних розладів та патологічних станів.

За матеріалами www.sciencedaily.com, www.pubmed.ncbi.nlm.nih

Що лежить в основі тромбозу коронарних судин у пацієнтів із COVID-19?

Дослідники зі Школи медицини Єльського університету (США) вивчили зразки тканин серця пацієнтів, які померли на початку пандемії COVID-19. Як і очікувалося, тромби було виявлено всередині коронарних судин, але були відсутні зміни в ендотеліальних клітинах, що вистилають серце, які зазвичай спостерігаються при тромбозах. Натомість дані вказують на те, що ймовірною причиною тромбозу є гіперкоагуляція крові, спричинена активованими нейтрофілами.

Як пояснив провідний дослідник, доктор медицини **Джордан С. Побер**, його лабораторія має тривалу історію визначення змін ендотеліальних клітин, що викликають патології, включно із тромбозом. Тож він та його колеги очікували на підтвердження поширеного припущення про те, що локальні зміни ендотеліальних клітин відповідалі за тромбоз коронарних судин у хворих на COVID-19. Натомість було виявлено, що коронарні тромби містять нейтрофіли, які визначають зміни, що спричиняють коагуляцію, зокрема пов'язані із загибеллю клітин та запаленням.

Вчені дослідили тканину серця із семи автопсій осіб із COVID-19, проведених на ранній стадії пандемії, та порівняли ці зразки із тканинами автопсії з 12 контрольних зразків із негативним COVID-19. Усі пацієнти групи COVID-19 мали тяжку пневмонію. В одного хворого відбулася раптова зупинка серця за межами лікарні, у двох розвинувся сепсис, ще в одного – рецидивувальний гострий лейкоз із тромбоцитопенією. Негативний контроль на COVID-19 включав шість пацієнтів із раніше наявними серцевими захворюваннями.

Тромбоз виявився найчастішою патологічною ознакою у групі COVID-19 зі значно підвищеною частотою мікротромбів та загальною кількістю макротромбів порівняно із COVID-19-негативним контролем. Незважаючи на поширене підтвердження наявності тромбозу, у групі COVID-19 не спостерігалось жодних доказів смерті міоцитів або гострого запалення, зазвичай пов'язаного з інфарктом міокарда.

Судини серця були досліджені на наявність ознак пошкодження ендотеліальних клітин, які можуть спричинити тромбоз, але характерних змін ендотелію на ділянках тромбозу виявити не вдалося. Натомість вчені відзначили, що коронарні тромби у чотирьох із шести хворих на COVID-19 містили нейтрофіли.

Як прокоментував **Доктор Побер**, отримані дані заперечують думку про те, що зміни у стінці судин серця є основною причиною тромбозу при COVID-19. Поточні методи лікування тяжкої форми COVID-19 включають антикоагулянти, але найкраща стратегія все ще не зрозуміла. У світлі отриманих даних зниження реакції нейтрофілів може бути важливою метою для терапевтичного втручання.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Лікування високого артеріального тиску під час вагітності є безпечним та запобігає серцевим ризикам матері

Високий артеріальний тиск (АТ) під час вагітності залишається основною причиною ускладнень і смерті у матері та плода. Він також підвищує короткостроковий і довгостроковий ризик серцево-судинних захворювань у жінок. Нові дані клінічних та обсерваційних досліджень підтверджують переваги й безпеку лікування АТ під час вагітності.

Згідно з новою науковою заявою Американської асоціації серця (АНА), лікування високого АТ під час вагітності є безпечним для багатьох жінок і може зменшити ймовірність розвитку тяжкої артеріальної гіпертензії (АГ) у матері без зростання ризику для плода та новонародженого.

Останні статистичні дані АНА вказують на те, що АГ під час вагітності, що визнається як систолічний тиск 140 мм рт. ст. або вище, є другою причиною материнської смерті у всьому світі. Тяжкі випадки пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень для матерів одразу ж або незабаром після пологів, а також протягом багатьох років після вагітності. АГ під час вагітності збільшує ймовірність ускладнень для потомства (передчасні пологи, низька вага при народженні тощо). Своєю чергою цілі лікування вагітних передбачають запобігання розвитку тяжкої АГ та ранніх пологів.

Як зазначила голова групи з написання заяви **Весна Д. Гарович**, д. мед. н., професорка медицини, завідувачка відділу нефрології та гіпертонії у відділенні акушерства і гінекології клініки Мейо в Рочестері (США), протягом десятиліть переваги лікування АТ для вагітних жінок залишалися незрозумілими. Також були занепокоєння щодо благополуччя плода при застосуванні жінками антигіпертензивних препаратів. Завдяки всебічному огляду наявної літератури можна стверджувати, що з'являється все більше доказів стосовно того, що лікування високого АТ під час вагітності є безпечним, ефективним і може бути корисним при нижчих порогових значеннях, ніж вважалося раніше.

Водночас наразі немає консенсусу щодо того, коли починати терапію АГ під час вагітності через побоювання щодо несприятливого впливу на плід. Деякі групи експертів рекомендують починати лікування, коли показники АТ у вагітних становлять від 140/90 мм рт. ст. (канадські рекомендації) до 160/110 мм рт. ст. (американські рекомендації).

У новій заяві АНА йдеться про те, що терапія для зниження АТ при АГ у вагітних значно знижує частоту тяжкої АГ. Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, наскільки лікування АГ на нижньому порозі здатне зменшити серйозні гіпертензивні ускладнення. Також зазначається, що фізичні вправи під час вагітності можуть знизити ризик гестаційної АГ приблизно на 30%, а прееклампсії – орієнтовно на 40%.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Загострення, ремісія та траєкторії прогресування остеоартриту: роль коморбідності

За матеріалами VIII Національного конгресу ревматологів України з міжнародною участю (26-29 жовтня 2021 року, м. Київ)

Остеоартрит (ОА) – прогресувальне захворювання, клінічні симптоми якого із плином часу зазвичай стають більш серйозними, частими та виснажливими, що може призвести до інвалідизації пацієнта. Про особливості перебігу ОА та роль коморбідної патології розповідає керівниця центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), д. мед. н., професорка Ірина Юріївна Головач.

Концепція спалаху

ОА – неухильно прогресувальна хвороба: за 20 років без належної терапії пацієнти доходять до стадії ортопедичного лікування. Та кож це найчастіша причина ендопротезування колінних і кульшових суглобів, тож ревматологічна мета полягає у недопущенні патології 3-4-ї стадії. Природний перебіг ОА характеризується появою епізодів болю при навантаженні чи травмі, згодом з'являються стійкий біль та порушення функції, що призводить до інвалідності та потреби у хірургічному лікуванні (Алексеева та співавт., 2012).

Сьогодні увагу експертів привернуто до проблеми загострення ОА. Згідно із дельфійським методом, концепцію спалаху при ОА визначено як групу симптомів достатньої тривалості та інтенсивності, що потребують початку, зміни чи посилення терапії. Основні прояви загострення ОА – біль, набряк, скутність, психологічні аспекти, вплив симптомів на якість життя (Guillemín et al., 2019).

У 13-тижневому дослідженні при оцінці загострень у 744 пацієнтів віком від 40 років загалом було виявлено 714 випадків різкого посилення болю упродовж >24 год у 66,3% осіб (Thomas et al., 2021). При цьому 100% хворих відзначали зростання інтенсивності болю більш як на 2 бали, ніж зазвичай, 64% – скутість, 57% – порушення функції, 48% – інсомнію, 33% – набряки.

В іншому невеликому дослідженні (n=67) загострення протягом одного року спостерігалось у 45% пацієнтів, тривалість якого в середньому становила вісім днів (від 3 до 30) (Perry et al., 2019). Основними проявами загострення були різкий, колючий, пекучий біль, що посилювався та прогресував, набряклість суглоба, скутість, кульгавість (порушення функції), порушення сну, пробудження від болю, приймання великої кількості анальгетиків, обмеження повсякденної активності.

Концептуально поява спалахів, їх частота, рівень передбачуваності й час до розв'язання епізоду можуть зменшити «резерв органів» – здатність органа повернутися до гомеостазу після порушення. Вплив переривчастих дискретних (потенційно доброякісних) епізодів спалаху прогресує за частотою, інтенсивністю і тривалістю, зменшуючи періоди ремісії та можливості для повного усунення симптомів. Ці гострі симптоми викликають основне захворювання, що призводить до постійного болю, повної втрати органного резерву і недостатності синовіального суглоба. Зниження органного резерву в середньому відбувається через 5-7 років, наслідком чого стає постійний больовий синдром (Thomas, Neogi, 2020).

Експерти міжнародної організації досліджень остеоартриту (OARSI) провели когортне спостереження за 1753 хворими на ОА: стадія KL ≥2, біль за WOMAC – 26,5 (діапазон 0-100, де 100 – найгірший результат) тривалістю шість років. Біль неухильно прогресував протягом усього періоду дослідження. При цьому чим більше прогресував больовий синдром, тим частіше були наявними додаткові симптоми (скутість, припухлість, синовіт) та тим гіршою була якість життя хворих (Collins et al., 2014).

Отже, прогресування ОА – це сукупність загострень, кожне з яких «пересуває» патологію на новий, тяжчий шабел. Патогенетично в їх основі лежать дегенерація, сенситизація та психічні порушення, що призводять до погіршення ОА.

Профілактика у контексті сучасної парадигми лікування ОА

Причинами загострення ОА є мікротравма, порушення метаболізму, активація запалення, дистрес, перерва у лікуванні (Thomas, Neogi, 2020). Сучасною парадигмою терапії ОА є безперервне лікування. Для запобігання рецидиву

болю, контролю больового синдрому та запалення застосовують:

- фармакологічне лікування – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та симптоматичні засоби сповільненої дії в терапії ОА (SYSADOA);
- захист від мікротравм (розвантаження суглоба, ортезування);
- тренування м'язів (фізичні вправи).

Зазвичай профілактика базується на модифікації факторів ризику. Як відомо, чинниками ризику ОА колінних суглобів є вік, жіноча стать, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), знижена фізична активність або інтенсивні спортивні навантаження, попередні травми, мінеральна щільність кістки (МЩК), куріння, деформації, слабкість чотиригидного м'яза. До факторів ризику ОА кульшових суглобів відносять вік, етнічну належність, підвищений ІМТ, знижену фізичну активність, інтенсивні спортивні навантаження, професійну діяльність, травми в анамнезі. Нарешті, чинниками ризику для ОА кистей рук є вік, жіноча стать, ІМТ, інтенсивні спортивні навантаження, професійна діяльність, сила стискання кисті.

Вочевидь, частина зазначених факторів є немодифікованими, але модифіковані можуть бути скореговані. Отже, впливаючи на чинники ризику, можна вплинути на прогресування ОА.

Траєкторії клінічної та структурної прогресії ОА

Траєкторіями клінічної прогресії ОА колінного суглоба (біль та фізична функція) є такі характеристики пацієнта, як висока МЩК, низький рівень освіти й соціальний статус, поганий загальний стан здоров'я, використання пасивних стратегій виживання, коморбідність, депресія та тривожність. Щодо ознак хвороби – це погіршення вихідних симптомів, супутній біль у стегні, болочисті колінного суглоба / кістки, значний остеопороз, низький діапазон згинання коліна (Deveza et al., 2017).

До траєкторій структурної прогресії ОА колінного суглоба належать висока МЩК, чоловіча стать, вік, високий рівень болю, погіршення функції, значна рентгенологічна стадія захворювання, великий вміст маркерів кісткового обміну та резорбції (CTX-II, NTX-I).

Сьогодні вводиться концепція «раннього ОА», але фактори схильності до розвитку цієї патології, на жаль, не визначити. До того ж за появу перших симптомів більшості пацієнтів не звертаються по допомогу. При цьому початок лікування, коли ще відкрито «вікно можливостей» (при ранньому симптоматичному ОА), дозволить суттєво зменшити клінічну та вплинути на структурну прогресію.

Коморбідність та стратегії лікування

ОА – одне з найбільш коморбідних ревматичних захворювань: лише в 1% хворих відсутня супутня патологія. Близько 50% пацієнтів з ОА мають 3-6 хвороб, 27% – 6-9 хвороб, 19% – 1-2 хвороби, 2% – більш як 9 хвороб (van Duk et al., 2006). «Лідерами» є кардіометаболічні (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), м'язово-скелетні (біль у нижній частині спини) та неврологічні супутні патології, що найбільшою мірою асоційовані з ОА.

Можливими причинами високої коморбідності при ОА є:

- подібність механізмів розвитку запальних та деструктивних процесів у сполучній тканині при ОА й інших захворюваннях;
- системне/локальне низькорівневе запалення;
- фактор віку;
- вимушене обмеження фізичної активності;
- хронічний больовий синдром;
- поліпрагмазія.

Отже, обираючи препарати для лікування ОА, слід зважати на наявність коморбідностей.

У рекомендаціях Французького товариства ревматологів (FSR) щодо фармакотерапії ОА колінного суглоба зазначено, що можливим є застосування симптоматичних ліків повільної дії (неомильних сполук авокадо і сої, хондроїтину, глюкозаміну, діасеріну) без очікування хондропротекторного ефекту. Робоча група визнала, що хоча SYSADOA залишаються у терапевтичному арсеналі ОА коліна, їх ефективність слабка (Sellam et al., 2020). Водночас неомильні сполуки авокадо та сої у зазначеній настанові згадуються навіть раніше, ніж препарати хондроїтину та глюкозаміну.

Неомильні сполуки авокадо та сої входять до складу препарату **Піаскледин® 300**, який має належну доказову базу та рекомендований Європейським товариством із клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO). Піаскледин® 300 продемонстрував ефективність порівняно із плацебо при загальному спонтанному болю та функціональній неспроможності, а також щодо функціонального індексу Лекена при застосуванні протягом шести місяців (Mahew et al., 1998). Цей ефект додатково утримується впродовж двох місяців після припинення терапії. Також застосування Піаскледину знижує потребу в прийманні НПЗП (Blotman et al., 1997).

У трирічному проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ERADIAS (n=499) було



І.Ю. Головач

доведено структурно-модифікувальний ефект Піаскледину (Macheu et al., 2013). У пацієнтів із помірним та виразним больовим синдромом звуження суглобової щілини відбувалося значно повільніше на тлі використання Піаскледину порівняно із плацебо.

Таким чином, Піаскледин® 300 є лідером призначень при ОА у Франції, який доведено уповільнює прогресування захворювання, має знеболювальну та протизапальну дію, зменшує тривалість застосування та дозу НПЗП, характеризується сприятливим профілем переносимості та є зручним у застосуванні (1 капсула/добу).

Підготувала **Олександра Демецька**



ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомілювані сполуки олії авокадо і сої¹

ПІАСКЛЕДИН® — АКТИВНЕ ЖИТТЯ¹

КОЖНОГО ДНЯ²

- Зменшує біль у суглобах на **50%³**
- Поліпшує функцію суглоба на **30%³**
- Знижує прийом НПЗП в **1,8 разів⁴**
- Ефект зберігається: протягом ще **2-х місяців** після припинення прийому³
- Переносимість дорівнюється плацебо⁵

2 упаковки на місяць лікування

ДУЖЕ ЗРУЧНИЙ ПРИЙОМ
1 капсула на добу¹

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРИТУ⁶

Коротка характеристика препарату
Склад лікарського засобу: олія авокадо неомілювана, олія сої неомілювана, сполуки. **Форма випуску:** Капсули. **Фармакотерапевтична група:** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X26. **Показання для застосування:** Застосовується у ревматології для лікування дорослих симптоматичного лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годівлі дитини:** Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводились, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утриматись від застосування препарату у цей період. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами:** Не має відомого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти:** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози:** Застосовувати дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування:** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції:** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (може виникати у 1 людини із 1000): гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, блювотка, суїсть, спазми ободової кишки, відрижка; сечокам'яна хвороба; зниження кількості тромбоцитів; підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатися в невідомо частоту такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчаних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтрансфераза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися їх впливу. **Упаковка:** По 15 капсул у ПВХ/алюмінізовому блистері, по 1 блистеру у коробці з картону. **Категорія відпуску:** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб:** **Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Піаскледин® 300. 2. Maheu E. et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 376-384. 3. Maheu E. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 81-91. 4. Blotman F. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev Rheum (Engl Ed)* 1997; 64: 825-834. 5. Harro G. et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr; 36 (Suppl 1): 65-99. 6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Lusa Brandi M., Guillemín F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 253-263.

LABORATOIRES EXPANSIONSCIENCE
1 place des Saisons –
92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE
Tél.: +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax: +33 (0)1 43 34 61 00
www.expansionscience.com

04119, м. Київ,
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф.404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua

Зниження серцево-судинного ризику: як підвищити ефективність гіполіпідемічної терапії?

Якщо призначена пацієнтові доза статину не забезпечує досягнення цільового рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), рекомендована титрація дози препарату. Однак для пацієнтів високого серцево-судинного ризику ефективнішим може бути додавання до стартової дози статину езетимібу – гіполіпідемічного засобу, що селективно пригнічує абсорбцію ХС у кишечнику.

Лікування дисліпідемії, зокрема зниження підвищеного рівня ХС ЛПНЩ, є невід'ємною складовою ведення пацієнтів із серцево-судинним (СС) ризиком. У численних генетичних, епідеміологічних та клінічних дослідженнях було доведено ключову роль ХС ЛПНЩ у формуванні атеросклерозу, а також пряму залежність між вмістом ХС ЛПНЩ та ймовірністю розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) (Ference et al., 2017). На сьогодні не викликає сумніву, що зниження рівня ХС ЛПНЩ скорочує ймовірність атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ). На кожен 1 ммоль/л зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові можна очікувати зниження відносного ризику розвитку ІХС приблизно на 20% (Ference et al., 2017).

Згідно з настановою Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAC, 2019), для пацієнтів із дуже високим СС-ризиком рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (або зниження щонайменше на 50% від вихідного рівня). За наявності високого СС-ризiku терапевтична тактика має забезпечувати зниження на ≥50% ХС ЛПНЩ від початкового показника та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л. У разі помірного СС-ризiku доцільно прагнути цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л та низького – <3,0 ммоль/л.

Досягти зменшення концентрації ХС ЛПНЩ можна різними шляхами: блокуванням адсорбції ХС у кишечнику (езетиміб), інгібуванням біосинтезу ХС (стати́ни), збільшенням кількості рецепторів та, відповідно, посиленням захоплення ХС ЛПНЩ клітинами печінки (інгібітори PCSK9).

Статини – препарати, що контролюють синтез ХС у печінці людини шляхом інгібування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А редуктази. Згідно з рекомендаціями ESC/EAC (2019) та Американської асоціації серця й Американської колегії кардіологів (AHA/ACC, 2018), це лікарські засоби першої лінії у терапії гіперхолестеринемії або комбінованих гіперліпідемій із метою профілактики ССЗ. У великому метааналізі СТТ, що спирався на дані 26 рандомізованих клінічних досліджень за участю 170 тис. пацієнтів, було показано, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л із використанням лише статинів супроводжується зменшенням смертності

через будь-які причини на 10%, внаслідок ІХС – на 20%, ризику розвитку основних СС-ускладнень – на 23%, інсульту – на 17% (Baigent et al., 2010).

Окрім того, терапія статинами не завжди є ефективною щодо досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, особливо серед хворих високого та дуже високого ризику. Дослідники Akoya et al. (2019) спостерігали за 165 тис. пацієнтів без ССЗ в анамнезі, яким було призначено гіполіпідемічну терапію. Було показано, що понад 50% не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ. Це значно підвищило їхній ризик ССЗ, зокрема ІХС, інсультів та захворювань периферичних артерій.

Ще гірша ситуація спостерігається серед осіб із дуже високим СС-ризиком. Епідеміологічні дослідження DYSIS I та II мали на меті оцінити ефективність контролю гіперліпідемії у пацієнтів, які отримують статини. Результати показали, що в реальній клінічній практиці цільового рівня ХС ЛПНЩ досягає низький відсоток хворих із дуже високим СС-ризиком. Так, у дослідженні DYSIS II, в якому взяли участь більш ніж 10 тис. осіб із дуже високим СС-ризиком, цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л спостерігався лише у 29,4% пацієнтів із ІХС та 18,9% із гострим коронарним синдромом (ГКС) (Gitt et al., 2017).

Якщо не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ при монотерапії статинами, рекомендована титрація дози препарату, а за її неефективності – призначення комбінованого лікування: статин + езетиміб або секвестранти жовчних кислот, або інгібітор PCSK9 (ESC/EAC, 2019). Але, як показують клінічні випробування, для пацієнтів високого СС-ризiku замість титрації дози статину кориснішим може бути додавання езетимібу до вихідної дози статину.

Дослідження АСТЕ

Розглянемо детальніше випробування АСТЕ, в якому оцінювали ефективність та безпеку додавання езетимібу до розувастатину порівняно з підвищенням дози розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та високим СС-ризиком (Bays et al., 2011).

Первинною метою дослідників було порівняння ефективності додавання езетимібу до розувастатину (5 або 10 мг) порівняно з подвоєнням дози розувастатину (із 5 до 10 мг/добу або з 10 до 20 мг/добу) щодо зниження ХС ЛПНЩ. До спостереження були залучені пацієнти з гіперхолестеринемією, високим та дуже високим ризиком розвитку ІХС, які не досягали рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого для лікування дорослих Національною освітньою програмою США з холестерину (NCEP АТР ІІІ), а саме <2,6 ммоль/л для осіб високого та дуже високого ризику без атеросклерозу судин та <1,8 ммоль/л для хворих дуже високого ризику з атеросклерозом судин.

Додатковими завданнями дослідження були порівняння ефективності терапії щодо зниження ХС ЛПНЩ залежно від стартової дози розувастатину, досягнення рекомендованого NCEP АТР ІІІ вмісту ХС ЛПНЩ <1,8 або <2,6 ммоль/л, зміна відносно вихідного значення рівня інших ліпідів, а також оцінка безпеки терапії.

Матеріали й методи

До мультицентрового (57 центрів у 10 країнах) рандомізованого подвійного сліпого у паралельних когортах дослідження ефективності та безпеки додавання езетимібу до розувастатину порівняно з титрацією дози розувастатину в пацієнтів із гіперхолестеринемією та високим ризиком ІХС були включені чоловіки та жінки віком від 18 до 79 років. Це були пацієнти з гіперхолестеринемією та високим ризиком ІХС (пацієнти із ≥2 факторами ризику, що відповідає 10-річному ризику розвитку ІХС за Фрамінгемською шкалою 10-20%), дуже високим ризиком ІХС без атеросклерозу

судин (хворі з ймовірністю ІХС, еквівалентною такій при цукровому діабеті або ≥2 факторами ризику, що відповідає 10-річному ризику ІХС за Фрамінгемською шкалою >20%) або дуже високим ризиком ІХС за наявності атеросклерозу судин (пацієнти зі встановленим діагнозом ІХС або з ймовірністю, еквівалентною такій при ІХС та інших атеросклеротичних захворюваннях – хворобах периферичних артерій, атеросклерозі аорти або сонних артерій).

До участі залучалися пацієнти, які приймали розувастатин у дозі 5 або 10 мг або інші гіполіпідемічні препарати протягом ≥6 тижнів до скринінгу або не отримували ані статинів, ані езетимібу впродовж 6 тижнів до скринінгу. В осіб із високим або дуже високим ризиком без атеросклерозу судин рівень ХС ЛПНЩ до рандомізації мав складати ≥2,6, але ≤4,2 ммоль/л. У хворих із високим ризиком ІХС та атеросклерозом судин вміст ХС ЛПНЩ мав бути ≥1,8, але ≤4,2 ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) натще – менш ніж 3,9 ммоль/л. Після включення у дослідження пацієнти у відкритому режимі отримували розувастатин у дозі 5 або 10 мг/добу протягом вступного періоду 4-5 тижнів залежно від СС-ризiku, поточного застосування ліпідемічних засобів та рівня ХС ЛПНЩ.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна концентрації ХС ЛПНЩ відносно вихідної, визначена для всіх учасників незалежно від доз препаратів. Вторинні кінцеві точки ефективності склалися з оцінки первинної для кожної групи окремо, а також частки осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого NCEP АТР ІІІ, серед усіх учасників незалежно від доз препаратів. Інші вторинні кінцеві точки включали відсоток осіб, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендованого NCEP АТР ІІІ, для кожної групи окремо; пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л серед всіх учасників та для кожної групи окремо; зміну рівня інших ліпідів, ліпопротеїдів, С-реактивного білка (СРБ) для всіх учасників та для кожної групи окремо. Безпеку та переносимість оцінювали за всіма параметрами безпеки, які включали випадки побічної дії та дані лабораторних аналізів.

Довідка «ЗУ»

Розувастатин – синтетичний статин 4-го покоління з максимальною серед статинів гіполіпідемічною активністю щодо ХС ЛПНЩ (-65%), доброю переносимістю та безпекою, зокрема при застосуванні високих доз (40 мг/добу) (Schuster, Fox, 2004). Розувастатин – відносно гідрофільна сполука, яка селективно поглинається клітинами печінки, де зберігає активність. Препарат має найдовший серед статинів період напіввиведення та мінімально метаболізується системою цитохрому Р450, результатом чого є відсутність у розувастатину значущих лікарських взаємодій.

Розувастатин викликає не тільки істотне зниження рівня ХС ЛПНЩ, але й зменшення на 10-35% рівня тригліцеридів і підвищення на 8-14% ХС ліпопротеїнів високої щільності (McKenney, 2005).

Препарат продемонстрував ефективність як у вторинній, так і в первинній профілактиці ССЗ. У дослідженні JUPITER призначення розувастатину пацієнтам із нормальним рівнем ХС ЛПНЩ, але із високим С-реактивного білка привело до зменшення відносного ризику розвитку інфаркту міокарда на 54%, інсульту – на 48%, потреби в ревааскуляризації – на 46%. На підставі цих даних FDA (США) та EMA (ЄС) затвердили нове на той час показання для застосування розувастатину – це первинна профілактика ССЗ (Schuster, Fox, 2004). Також розувастатин використовують для лікування пацієнтів груп високого та дуже високого СС-ризiku.

Виразний гіполіпідемічний ефект розувастатину особливо важливий для амбулаторної клінічної практики, оскільки дозволяє скоротити терміни титрації дози препарату, забезпечує швидше настання сприятливого клінічного ефекту, підвищує прихильність пацієнта до терапії (Бубнова, Семенова, 2010).

Довідка «ЗУ»

Езетиміб – представник класу гіполіпідемічних засобів, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС і відповідних рослинних стеролів. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів NPC11L1, що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику. Езетиміб не впливає на абсорбцію жирних, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D.

Фармакокінетика. Езетиміб є перорально активним. Одночасний прийом їжі не впливає на його пероральну біодоступність. Після застосування внутрішньо езетиміб швидко всмоктується та активно кон'югує з утворенням фармакологічно активного глюкуроніду. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід зв'язуються з білками плазми людини на 99,7 і 88-92% відповідно. Вони повільно виводяться із плазми крові у процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення обох речовин становить приблизно 22 год.

Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки й пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи доставку інтестинального ХС у печінку; статини знижують синтез ХС у печінці – разом ці механізми забезпечують його додаткове зменшення. Приймання езетимібу зі статинами ефективно знижує ризик виникнення СС-ускладнень у пацієнтів з ІХС та ГКС в анамнезі.

Таблиця. Зміни показників ліпідів та високочутливого СРБ на 6-му тижні від початку лікування						
Параметри	Відсоток змін від початку лікування*					
	когорта I старт терапії – Р 5 мг		когорта II старт терапії – Р 10 мг		об'єднаний аналіз	
	Р 5 мг + Ез 10 мг (n=98)	Р 10 мг (n=96)	Р 10 мг + Ез 10 мг (n=121)	Р 20 мг (n=121)	Всі Р 5, 10 мг + Ез 10 мг (n=219)	Всі Р 10, 20 мг (n=217)
ХС ЛПНЩ	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7
Загальний ХС	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9
не-ЛПВЩ	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2
ТГ	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2
Апо-В	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4
ХС ЛПВЩ	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7
Апо-АІ	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6
ЛПНЩ/ЛПВЩ	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2
Загальний ХС / ХС ЛПВЩ	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2
не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1
Апо-В/Апо-АІ	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2
Високочутливий СРБ	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0

Примітки: Р – розувастатин; Ез – езетиміб; Апо-АІ – аполіпопротеїн АІ; * середні значення, визначені методом найменших квадратів.

Результати

Із 440 пацієнтів, які відповідали всім критеріям та взяли участь у дослідженні, 197 (44,8%) отримували розувастатин у відкритому режимі у дозі 5 мг/добу та 243 (55,2%) – 10 мг/добу протягом 4-5 тижнів вступного періоду. Осіб, які приймали розувастатин у дозі 5 мг за вступний період (когорта I), рандомізували у групи, одна з яких застосовувала 5 мг розувастатину + 10 мг езетимібу, а в другій проводили титрацію стартової дози розувастатину до 10 мг. Хворих, які отримували розувастатин у дозі 10 мг впродовж вступного періоду (когорта II), рандомізували у групи, одна з яких використовувала 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу, а у другій проводили титрацію стартової дози розувастатину до 20 мг. Із 440 пацієнтів 68% мали дуже високий ризик ІХС та атеросклероз, 18% – дуже високий ризик без атеросклерозу та 15% – високий ризик. Комплаєнс був високим в усіх групах і в середньому складав 98,5%.

Додавання езетимібу по 10 мг до стартової дози розувастатину дозволило досягти суттєвішого зниження

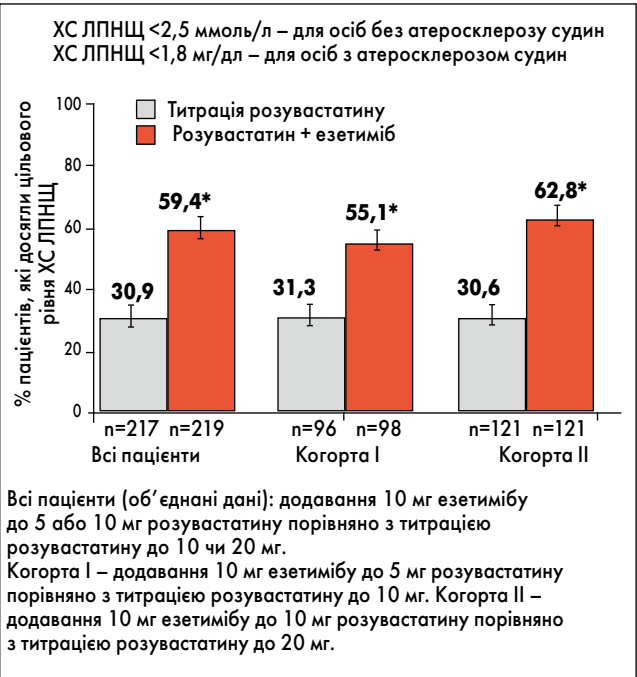


Рисунок. Досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ після 6 тижнів терапії

Примітки: * p<0,001. Адаптовано за Bays et al., 2011.

Довідка «ЗУ»

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), що вийшли 2019 р., фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ на 1-му кроці передбачає призначення високоактивних статинів до найвищої толерантної дози для зниження ризику ССЗ (I, A). Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, до статину слід додати езетиміб (I, B) – 2-й крок.

На українському фармринку представлені препарати **Розуліп®** (1 таблетка містить 10 або 20 мг розувастатину) та **Розуліп® Плюс** (1 капсула містить 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу) компанії «ЕГІС» (Угорщина).

Серед переваг згаданих препаратів слід відзначити широкий спектр дозування, актуальність комбінації та вдале співвідношення ціна/якість, що суттєво підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

рівня ХС ЛПНЩ, ніж підвищення дози розувастатину як серед всіх пацієнтів (первинна кінцева точка), так і окремо у когортах (вторинна кінцева точка). Аналіз об'єднаних даних показав значно більший відсоток досягнень рівнів ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л для пацієнтів високого та дуже високого ризику без атеросклерозу судин та <1,8 ммоль/л – дуже високого ризику з атеросклерозом судин у разі додавання до стартової дози розувастатину езетимібу по 10 мг, ніж при титрації у бік збільшення дози розувастатину (рисунок). У когорті II (початкова доза розувастатину 10 мг) у групі 1 (у якій титрували дозу розувастатину до 20 мг) цільових рівнів ХС ЛПНЩ вдалося досягти у 30% хворих, тоді як у групі 2, де до розувастатину додавали езетиміб, аналогічний показник досяг рівня 62,8%.

Аналіз об'єднаних даних показав, що додавання 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину привело до суттєвішого зниження рівня ХС ЛПНЩ порівняно з титруванням доз розувастатину в обох когортах (-21% проти -5,7% відповідно). Крім того, в обох когортах було показане значніше зменшення рівня ТГ у групах розувастатину з езетимібом, ніж у тих, де проводили титрування доз розувастатину (-6,3% проти -3,2% відповідно).

Аналіз інших ліпідів показав суттєвіше зниження рівня загального ХС, ХС не-ЛПВЩ та Апо-В у групах пацієнтів, які приймали розувастатин + езетиміб, порівняно із тими, що отримували подвоєні дози розувастатину (таблиця). Терапевтичний ефект езетимібу при додаванні до стабільної дози 5 або 10 мг розувастатину порівняно зі збільшенням його дози загалом зберігався незалежно від віку, статі, раси, ризиків, вихідного рівня ХС ЛПНЩ та ТГ, наявності метаболічного синдрому / діабетичного статусу.

Всі дози розувастатину (10, 20 мг) та комбінації розувастатин (5, 10 мг) + езетиміб (10 мг) загалом добре переносилися протягом шести тижнів дослідження. Аналіз об'єднаних даних для розувастатину (5 та 10 мг) + езетимібу (10 мг), а також щодо підвищення дози розувастатину (10 та 20 мг) показав зівставну частоту небажаних явищ. Серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийманням препаратів, не спостерігалось.

Висновки

Згідно з результатами дослідження АСТЕ, зниження та досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ було суттєвішим при додаванні 10 мг езетимібу до стартової дози розувастатину, ніж при збільшенні дози розувастатину вдвічі. Додаткове використання езетимібу разом із 5 або 10 мг розувастатину дозволило знизити рівень ХС ЛПНЩ на 21%. Подвоєння стартової дози розувастатину викликало зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на 6%. Зниження ХС ЛПНЩ спостерігалось незалежно від віку пацієнтів, статі, расової належності, ризиків, вихідних показників ХС ЛПНЩ, ТГ, наявності метаболічного синдрому / цукрового діабету.

Профілі безпеки та переносимості, що спостерігалися у дослідженні АСТЕ, були зівставні для всіх варіантів лікування та відповідали описаним раніше для аналогічних за тривалістю курсів езетимібу та розувастатину. Серйозні побічні ефекти, пов'язані з прийманням препаратів, не спостерігалися, а частота реакцій з боку печінки, м'язів, ШКТ, шкіри була низькою та подібною до такої в інших випробуваннях комбінацій езетимібу зі статинами.

Підготувала Тетяна Ткаченко



РОЗУЛІП® ПЛЮС

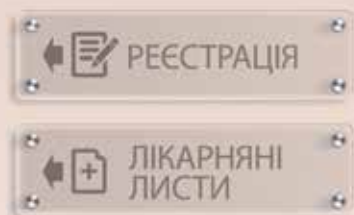
розувастатин + езетиміб

ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

- Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*
- У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*
- Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.
** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.
Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансамінз, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.
Р.П. №УА/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 271. Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



для
ПАЦІЄНТІВ
з ГКС
ПЕРЕВАГА*
БРИЛІНТИ
НАД КЛОПІДОГРЕЛЕМ
МОЖЕ МАТИ
ЗНАЧЕННЯ



 **Брилінта**
тикагрелор

**Розширює межі можливостей
антитромбоцитарної терапії при ГКС**

ГКС – гострий коронарний синдром.

* У дослідженні PLATO аналіз вторинної кінцевої точки продемонстрував, що Брилінта знижує відносний ризик серцево-судинної смерті на 21% (абсолютне зниження ризику на 1,1%) у порівнянні з клопідогрелом через 12 місяців терапії (p=0,001) (Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.)

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 60 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати з разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг двічі на добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 місяців за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг двічі на добу. Для пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій лікування можна починати без перерви – як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта у дозі 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату (АДФ), яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки препарату Брилінта при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 години після застосування останньої дози іншого антитромботичного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Регістраційне посвідчення** № UA/12164/01/02. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України № 2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату БРИЛІНТА (тикагрелор), 90 мг. Фармакотерапевтична група: Антитромботичний засіб. Інгібітори агрегації тромбоцитів, окрім гепарину. **Показання для застосування:** Застосування препарату Брилінта одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) показано для попередження атеротромботичних подій у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) або інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Активна патологічна кровотеча. Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі. Порушення функції печінки тяжкого ступеня. Одночасне застосування тикагрелору з потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, кларитроміцином, нефазодолом, ритонавіром та атазанавіром) протипоказане, оскільки їх одночасне застосування може призвести до значного збільшення експозиції тикагрелору. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Пацієнтам, які приймають препарат Брилінта, слід також щодня приймати АСК у підтримуючій дозі 75 – 150 мг, якщо для цього немає особливих протипоказань. **Гострий коронарний синдром.** Лікування препаратом Брилінта необхідно починати із разової навантажувальної дози 180 мг (дві таблетки по 90 мг) та надалі приймати по 90 мг 2 р/добу. Рекомендована тривалість лікування препаратом Брилінта 90 мг для пацієнтів з ГКС становить 12 міс. за відсутності клінічних показань для передчасного припинення лікування. **Інфаркт міокарда в анамнезі.** Рекомендована доза препарату Брилінта для пацієнтів з ІМ в анамнезі, перенесеним не менш як рік тому, та високим ризиком розвитку атеротромботичних подій за необхідності тривалого лікування становить 60 мг 2 р/добу. Лікування пацієнтів з ГКС з високим ризиком атеротромботичних подій можна починати без перерви як продовження терапії після первинного лікування препаратом Брилінта 90 мг або іншим інгібітором рецепторів аденозиндифосфату, яке тривало один рік. Лікування також можна починати протягом періоду до 2 років після перенесеного ІМ або протягом одного року після закінчення попереднього курсу лікування інгібітором АДФ-рецепторів. Дані щодо ефективності та безпеки застосування тикагрелору при продовженні лікування понад 3 роки обмежені. При необхідності переходу з іншого лікарського засобу на препарат Брилінта першу дозу препарату Брилінта слід прийняти через 24 год. після застосування останньої дози іншого антитромботичного препарату. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Брилінта можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку цілою, таблетку можна подрібнити в порошок, змішати з половиною склянки води, і відразу випити. Склянку необхідно промити, використавши ще півсклянки води і випити вміст склянки. Суміш також можна вводити через назогастральний зонд (СН8 або більше). Важливо промити назогастральний зонд водою після введення суміші. **Побічні реакції.** Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Брилінта див. в Інструкції для медичного застосування. Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, були кровотеча і задишка. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 14 таблеток у блистері. По 1 блистеру або 4 блистери у картонній коробці разом з інструкцією до застосування. Термін придатності 3 роки. **Регістраційне посвідчення** № UA/12164/01/01. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Брилінта, затвердженої Наказом МОЗ України №2174 від 07.10.2021, термін необмежений з 06.04.2017. Для отримання більш детальної інформації щодо призначення препарату Брилінта слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Ця інформація для лікарів. Призначена виключно для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, рекомендованих для медичних установ та спеціалістів охорони здоров'я. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою [https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/](https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html) astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

© AstraZeneca 2017-2021

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: +38 (044) 391 52 82.

AstraZeneca 

Артеріальні й венозні тромбози в умовах пандемії COVID-19: протоколи та практика

Від самого початку пандемії COVID-19 перед лікарями усіх спеціальностей та кардіологами зокрема постала низка питань щодо ведення пацієнтів із серцево-судинними (СС) захворюваннями, але відповіді на деякі з них не отримано і до сьогодні. Враховуючи недостатню кількість даних доказової медицини щодо менеджменту осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) в умовах COVID-19 та обмежені дані реальної клінічної практики, член-кореспондент НАМН України, президент Асоціації з невідкладної кардіології, віце-президент Асоціації кардіологів України, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко запросив до участі у науковому вебінарі президента Асоціації анестезіологів України, завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професора Сергія Олександровича Дуброва з метою обговорення й пошуку рішень щодо ефективної та безпечної профілактики артеріальних і венозних тромбозів у пацієнтів із ГКС та COVID-19. Незважаючи на те, що захід відбувся 09 лютого 2021 р., ключові питання залишаються вкрай актуальними і сьогодні. У вебінарі також взяли участь д. мед. н. Я.М. Лутай (м. Київ), к. мед. н. І.В. Кузнецов (м. Харків), к. мед. н. І.М. Січкарук (м. Луцьк), к. мед. н. В.О. Колесник (м. Одеса).



становили чоловіки та особи похилого віку із наявними супутніми захворюваннями, найчастіше – цукровим діабетом.

Протоколи

Напевно, в жодного з лікарів немає сумнівів у тому, що пацієнти із COVID-19 мають набагато вищий ризик ВТЕ та артеріального тромбозу порівняно із хворими інших груп. Серед пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару, за відсутності протипоказань всі повинні отримувати фармакологічну профілактику тромботичних подій із використанням низькомолекулярних гепаринів або фондапаринуксу.

Проте для амбулаторних пацієнтів із легким або середньої тяжкості перебігом коронавірусної хвороби для оцінки ризику ВТЕ та доцільності призначення антикоагулянтної терапії рекомендовано застосовувати шкалу Падуга. Якщо пацієнт має <4 бали, тромбопрофілактика не рекомендована, якщо ≥4 балів – її проводять за відсутності протипоказань.

Ступінь тяжкості перебігу COVID-19 має значення. На переконання С.О. Дуброва треба розуміти, що коли є підстави або дуже велике бажання призначити фармакологічну тромбопрофілактику до госпіталізації з приводу COVID-19 – це має бути дуже тяжкий стан пацієнта з подальшою госпіталізацією та проведенням необхідного лабораторного обстеження. Без адекватного лабораторного моніторингу призначити антикоагулянти дуже небезпечно. В амбулаторних умовах пацієнт не має отримувати пероральний антикоагулянт для первинної профілактики тромботичних подій. Також професор зауважив, що випадки призначення клопідогрелю сімейними лікарями – не рідкість, незважаючи на те, що у протоколі даний препарат не прописаний, і однозначно це є помилкою.

Якщо говорити про пацієнтів із підтвердженою COVID-19 та показаннями для кисневої підтримки, то їм необхідно призначити низькомолекулярні гепарини, якщо це не протипоказано. Але чому саме вони мають переваги, і чому до більшості світових рекомендацій не входять нові оральні антикоагулянти? Тому що саме низькомолекулярні гепарини не мають небажаної фармакодинамічної та фармакокінетичної взаємодії з препаратами, які потенційно можливо або потрібно призначати пацієнтам із COVID-19.

Алгоритм призначення антикоагулянтної терапії наведений в Українському протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» ще навесні минулого року (Наказ МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762, наразі у редакції Наказу МОЗ України від 11.11.2021 р. № 1979). При нормальному кліренсі креатиніну рекомендоване введення 4000 МО еноксапарину двічі на добу, проте у клінічній практиці часто застосовуються вищі дози – 8000 МО два рази на добу, це є терапевтичні дози. Український протокол, як і багато міжнародних не рекомендують постійний контроль D-димеру для зміни доз антикоагулянтів, проте у клінічній практиці лікарі часто це роблять.

Стосовно застосування нефракціонованого гепарину (НФГ) дуже важливо звернути увагу, що у величезній кількості відділень інтенсивної хірургії, в яких проводять інфузію гепарину, немає можливості рутинного контролю рівня АЧТЧ. Сергій Олександрович наголосив, що без можливості контролю АЧТЧ у динаміці призначати інфузію гепарину не слід, тому що у цьому разі ефективність препарату є неконтрольованою.

Проблема артеріального та венозного тромбоемболізму під час пандемії COVID-19



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко зазначив, що протягом року пандемії COVID-19 клініцисти всього світу побачили збільшення кількості артеріальних та венозних тромбозів. При цьому пацієнти, які не потребують кисневої підтримки, мають значно нижчий тромботичний ризик, ніж хворі із потребою у проведенні оксигенотерапії. Так, за даними реєстру G. Piazza et al. (2020), 27% випадків венозних тромбоемболій (ВТЕ) та 45,9% великих несприятливих СС-подій (MACE) спостерігалось у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), в той самий час лише 2,6% випадків ВТЕ і 6,1% MACE виникали у хворих, які не перебували у ВІТ. Розвиток інфаркту міокарда (ІМ) відбувався у 7,7% пацієнтів ВІТ, тоді як серед тих, кому не проводили інтенсивну терапію, рівень ІМ становив 0,5%.

Професор О.М. Пархоменко наголосив, що сьогодні парадигма розвитку ІМ як результату розриву атеросклеротичної бляшки та утворення тромбу змінюється та доповнюється іншими механізмами. Велику роль при цьому має ушкодження ендотелію судин, яке призводить до ерозії атеросклеротичної бляшки з подальшим тромбоутворенням. Тому нині основні принципи тромбоутворення (стаз, пошкодження судин та гіперкоагуляція), які були сформульовані Р. Вірховим, стають актуальними для розвитку не тільки венозних, але й артеріальних тромбозів, зокрема ГКС.

Особливо на це потрібно звертати увагу при виникненні COVID-19, оскільки на тлі вірусної інфекції відбуваються формування прозапального процесу, активація моноцитів, лімфоцитів та нейтрофілів, виділяються прозапальні цитокіни, що в цілому призводить також до ушкодження ендотелію судин. Таким чином, дуже важливо розуміти, що коли є виразна вірус-індукована активація запалення – обов'язково є активація гемостазу, процесу формування тромбів та інгібування фібринолітичної системи.

У своїй доповіді професор також навіз результати британського дослідження A. Fizzah et al. (2020), де наведені дані відносно того, що хворі на ІМ та елевцією сегмента ST (STEMI) на тлі COVID-19 мають більшу госпітальну летальність та триваліший час перебування у стаціонарі порівняно з пацієнтами без COVID-19 (рис. 1). Така різниця була пов'язана з пізньою госпіталізацією та підвищеним протромбогенним статусом в осіб із COVID-19. Інфіковані пацієнти мали вищу частоту

випадків тромбозів стенту, багатосудинного тромбозу та гірші результати тканинної перфузії після відновлення кровотоку в інфаркт-обумовлюючій коронарній артерії (феномен no-reflow). Все це свідчить про суттєву активацію системи згортання крові у хворих з ІМ, що погіршує результати лікування таких пацієнтів.

Особливості тромбоутворення у пацієнтів із тяжкими інфекційними захворюваннями



Розпочинаючи свою доповідь, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Сергій Олександрович Дубров наголосив, що триада Вірхова, згадана професором О.М. Пархоменко, є базою розуміння процесів тромбоутворення в теоретичній медицині, та кожен із трьох основних елементів триади наявний у пацієнтів із COVID-19.

Разом із тим, якщо говорити про тяжкий і середньотяжкий перебіг в осіб із коронавірусною хворобою, то імобілізація має місце абсолютно у всіх хворих. Часто у пацієнтів реєструють надзвичайну слабкість, навіть при відносно задовільних показниках сатурації кисню (92–94% на лицьовій масці з резервуаром). Хворий не може навіть підвестися з ліжка чи крісла, потребує сторонньої допомоги.

Стосовно дихальної недостатності потрібно розуміти, що всі пацієнти, які мають показання для госпіталізації, зокрема до ВІТ, мають дихальну недостатність. Пошкодження ендотелію судин, активація системного прозапального процесу, гіперкоагуляція, гіпоксемія – все це є факторами ризику виникнення тромбозу.

Механізми, що спричиняють утворення тромбів та накопичення фібрину в мікроциркуляторному руслі, полягають у суттєвому патоген-індукованому зростанні рівня медіаторів запалення та подальшому розвитку цитокінового шторму (рис. 2). Аналізуючи показники, які досліджують у відділенні професора С.О. Дуброва, можна зазначити, що навіть при середньотяжкому або тяжкому перебігу коронавірусної хвороби TNF-α, IL-6, С-реактивний протеїн перевищують норму в >50 або >100 разів. Звичайно, що це спричиняє накопичення фібрину і тромбоутворення.

Стосовно показника D-димеру, спікер зазначив, що у ВІТ переважна більшість пацієнтів мають рівень D-димеру, який у >12-15 разів перевищує верхню межу референтного значення. За результатами дослідження N.R. Smilowitz et al. (2021) та власним досвідом Сергія Олександровича, це має пряму кореляцію з системним запаленням, ВТЕ, гострим ураженням нирок, критичним перебігом захворювання та смертністю при COVID-19. Разом із тим, часто є пацієнти, яким проводиться інфузія гепарину в дозі близько 35–40 од/кг маси тіла під контролем активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), але показник D-димеру залишається суттєво підвищеним (>15000 нг/мл за референтного значення 500 нг/мл) навіть при дотриманні рекомендацій Американської колегії фахівців в області торакальної медицини (ACCP) щодо профілактики ВТЕ із застосуванням стандартних доз антикоагулянтів. Приблизно до третини пацієнтів із тяжким і критичним перебігом COVID-19 мають венозний або артеріальний тромбоз, при цьому артеріальні тромбози за даними дослідження I. Cheruiyot et al. (2021) зустрічалися приблизно у 4% тяжкохворих на COVID-19. 3-поміж них більшість

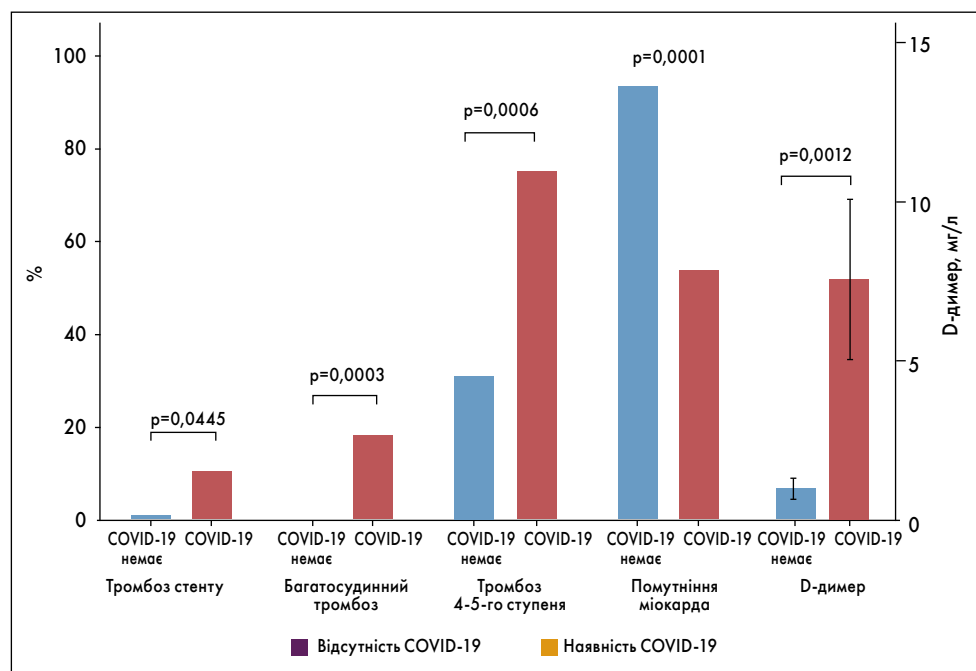


Рис. 1. Високий протромбогенний ризик у хворих на COVID-19 та STEMI

Примітка: Адаптовано за F.A. Choudry et al., 2020.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Якщо відсутня можливість рутинного контролю рівня АЧТЧ у динаміці, тоді пацієнта необхідно переводити на терапевтичні дози НМГ.

Тромбопрофілактика повинна тривати до 4-6 тижнів навіть після виписки пацієнта зі стаціонарного закладу, якщо хворий має високий ризик ВТЕ.

Стратегії лікування хворих на COVID-19 та серцево-судинну патологію

Продовжуючи бесіду, професор **О.М. Пархоменко** наголосив, що насправді стратегія ведення пацієнтів із ГКС згідно з європейськими рекомендаціями не змінилася, та інвазивна стратегія залишається стандартом. Однак зазначено, що якщо пацієнт зі STEMI та підозрою на COVID-19 не може бути транспортований до центру з можливостями інтервенційних втручань у межах терапевтичного вікна 120 хв плюс 60 хв — необхідно проводити фібринолізис. Алгоритм лікування осіб із COVID-19, які мають ІМ без підйому сегмента ST, також передбачає проведення ранньої коронарної ангіографії залежно від категорії ризику.

Щодо фармакологічної терапії — існує ціла низка препаратів: клопидогрель, прасугрел, тикагрелор, також є група антикоагулянтів. Що призначати? Незалежно від наявності чи відсутності COVID-19, таким хворим призначається подвійна антитромбоцитарна терапія відповідно до європейських рекомендацій: аспірин у комбінації з сильним інгібітором P2Y₁₂-рецепторів прасугрелем або тикагрелором.

Водночас із результатів британських досліджень можна побачити, що тканинний кровотік при проведенні стандартної терапії відновлюється недостатньо, і можливо, що не тільки гепарин, але й антитромбоцитарні препарати мають знижену активність на тлі COVID-19. Саме тому, на думку Олександра Миколайовича, до аспірину логічно додавати сильний P2Y₁₂-блокатор, а не клопидогрель. Таким чином, міжнародні стандарти антитромбоцитарної терапії при ІМ залишаються незмінними, незалежно від наявності чи відсутності у пацієнта COVID-19.

Чи залежить вибір антитромбоцитарної терапії від стратегії ведення пацієнтів з ІМ? Тут також нічого не змінюється — якщо хворому проводиться інтервенційне втручання — показане призначення подвійної антитромбоцитарної терапії з сильним блокаторм P2Y₁₂-рецепторів на 12 місяців. У ситуації, коли інтервенційне втручання не виконується та застосовується консервативна тактика, згідно з рекомендаціями пацієнтам показана подвійна антитромбоцитарна терапія з тикагрелором (I, B). Особливо це важливо в осіб із COVID-19, коли ризики тромбоутворення є підвищеними. В цьому випадку тикагрелор дійсно має переваги для зазначеної категорії хворих.

Щодо антикоагулянтної терапії — відповідно до рекомендацій ESC припинення антикоагулянтів відбувається після процедури стентування та відновлення кровотоку, але профілактична антикоагуляція може бути продовжена для попередження ВТЕ, якщо ризик підвищений та складає ≥ 4 балів за шкалою Падуа — в цьому разі передбачені профілактичні дози НМГ, наприклад 0,4 мг еноксапарину. Одночасно із тим, повна доза антикоагулянтів може бути потрібна пацієнтам із внутрішньосерцевим тромбоутворенням або клапанними ушкодженнями.

Підводячи підсумки своєї доповіді, професор **О.М. Пархоменко** ще раз наголосив, що на сьогодні немає суттєвих змін стандартів ведення пацієнтів із ГКС та ІМ на тлі COVID-19 (за виключенням особливої уваги до реалізації заходів для захисту медичного персоналу від інфекції). Однак треба пам'ятати, що це хворі групи підвищеного тромбогенного ризику, і обирати тактику лікування згідно з показаннями.

Пацієнти з артеріальними тромбозами та підтвердженням COVID-19



Старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай насамперед відзначив, що у сучасній

клінічній практиці зустрічається дуже багато пацієнтів із коронавірусною хворобою та супутньою кардіологічною патологією, які, з одного боку, мають ризики артеріальних тромбозів, зумовлені розвитком гострого ІМ, а з іншого — інфекцію COVID-19 та потенційний ризик венозного тромбозу. На його думку, при виборі антикоагулянтної та антитромботичної терапії у таких хворих необхідно відповісти на запитання: «Що саме визначає ризик у цього пацієнта?». Адже таким чином лікар може встановити пріоритетне захворювання та відповідно до цього скласти подальшу стратегію лікування.

Однак багато питань щодо антитромботичної терапії при COVID-19 залишаються нерозв'язаними. Адже бракує даних рандомізованих клінічних досліджень, немає чітких критеріїв для призначення антикоагулянтної терапії та визначення її тривалості, вибору між профілактичною і терапевтичною дозою тощо.

Звернемося до наявної доказової бази, яка певним чином підтверджує ефективність антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19. За результатами ретроспективного обсерваційного дослідження 2020 р., яке було проведене у Нью-Йорку (США) і включало понад 4 тис. різних пацієнтів із COVID-19, терапевтичні та профілактичні дози антикоагулянтів у реальній клінічній практиці мають схожі результати ефективності, при цьому застосування терапевтичних доз підвищує ризики кровотечі майже вдвічі.

Дискусія експертів

Далі Ярослав Михайлович запропонував ключовим експертам із різних регіонів України обмінятися досвідом, зокрема із власної клінічної практики, розібравши клінічний випадок типового пацієнта із ГКС та супутнім COVID-19, оскільки підходи до лікування залежно від регіонів можуть відрізнятися.

Клінічний випадок

Хворий П., 52 роки, доставлений каретою швидкої допомоги 28.11.2020 о 00:50 через 4 год після виникнення інтенсивного болю за грудиною.

В анамнезі. ГІМ у 2016 та 2017 рр. без реваскуляризації, артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2-го типу.

При госпіталізації. Артеріальний тиск — 140/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 71/хв., SpO_2 — 97%, хрипи у легенях не вислуховуються. Догоспітально пацієнтові призначили 300 мг клопидогрелю, 300 мг аспірину та морфін.

Обстеження та втручання. Дані лабораторних досліджень, виконаних у лікарні, були відносно задовільними, результат експрес-тесту на COVID-19 негативний. Зважаючи на необхідність проведення ургентної коронарографії, хворому додатково призначили 180 мг тикагрелору, оскільки це є стандартна практика, 80 мг аторвастатину та 40 мг пантопразолу. За результатами процедури, виявлено ураження правої коронарної артерії у середньому й дистальному відділах та оклюзію передньої міжшлуночкової та огинальної гілок лівої коронарної артерії.

Було прийняте рішення щодо встановлення стенту в передню міжшлуночкову гілку, що привело до відновлення кровотоку в інфаркт-обумовлюючій коронарній артерії із досягненням задовільної тканинної перфузії. Після реваскуляризації стан пацієнта стабільний, ознак гострої лівошлуночкової недостатності не виявлено. Скарг на біль ангінозного характеру не висловлює. Показники серцевих тропонінів у нормі. Тож за підсумками усіх лабораторних

та інструментальних обстежень був встановлений діагноз «нестабільна стенокардія».

На 4-й день госпіталізації у пацієнта раптово підвищується температура до 38,5 °С, відзначаються нудота, слабкість та блювання. Результат експрес-тесту на COVID-19 знову виявився негативним, але ПЛР-тесту — позитивним. На цей момент хворий приймав 90 мг тикагрелору двічі на добу, 100 мг аспірину, 2,5 мг фондапаринуксу, а також нольпазу, еплеренон, раміприл, бісопролол та аторвастатин.

Я.М. Лутай запитав колег із регіонів: як вони ведуть таких пацієнтів? К. мед. н. **І.В. Кузнецов** зауважив, що традиційно в рутинній практиці він і колеги відмінюють антикоагулянти на другу добу після стентування, залишаючи пацієнтів на подвійній антитромбоцитарній терапії з тикагрелором. У даному випадку, на його думку, однозначно необхідно залишити подвійну антитромбоцитарну терапію, оскільки хворий є дуже високого ішемічного ризику, саме атеротромботичного. Щодо продовження антикоагулянтної терапії — необхідно мати більше даних стосовно тяжкості перебігу SARS-CoV-2-інфекції, чи буде розвиватися пневмонія, тощо. За наявності показань можна встановити час призначення антикоагулянтів, але у профілактичній дозі.

Як зазначив к. мед. н. **В.О. Колесник**, стосовно антикоагулянтів у клінічній практиці він та колеги залишаються прихильниками поєднаного застосування дезагрегантів і антикоагулянтів протягом 5-7 діб, оскільки у більшості госпіталізованих пацієнтів спостерігається багатосудинне ураження, і через це вони початково мають високий тромботичний ризик розвитку повторної коронарної події. Отже, призначається еноксапарин 80 мл двічі на добу, якщо вага пацієнта перевищує 80 кг. Разом із тим, у цьому разі немає жодних підстав переходити на клопидогрель, навпаки — при зазначеному високому ризику атеротромботичних подій тикагрелор треба залишити.

На думку к. мед. н. **І.М. Січкарук**, у цьому випадку тикагрелор та аспірин одночасно треба залишити. Від рутинного застосування антикоагулянтної терапії після стентування останнім часом вона та колеги відмовляються, якщо немає додаткових показань. Однак, беручи до уваги саме багатосудинне ураження, вік, рухову активність у періоді після первинного ЧКВ — треба призначити еноксапарин у дозі 80 мл двічі на добу з урахуванням ризиків кровотечі.

Ярослав Михайлович зазначив, що у наведеному клінічному випадку в пацієнта було продовжено подвійну антитромбоцитарну терапію, яка включала потужний блокаторм P2Y₁₂-рецепторів тикагрелор у поєднанні з аспірином, через високий ризик повторних коронарних подій. Цей ризик зумовлений ураженням трьох основних коронарних артерій за даними коронарографії, супутнім цукровим діабетом та раніше перенесеними коронарними подіями (2 епізоди ІМ в анамнезі). Зважаючи на обмеження рухливості та високі тромботичні ризики, пов'язані з інфекцією COVID-19, пацієнту також продовжили антикоагулянтну терапію, в даному випадку — фондапаринукс у дозі 2,5 мг/добу.

Подальший стаціонарний етап лікування хворого перебігав без ускладнень, зокрема завдяки збалансованій антитромботичній терапії. Пацієнт не потребував проведення оксигенотерапії. Після отримання негативного результату тесту на COVID-19 профілактичну антикоагулянтну терапію відмінили. Хворий виписаний для проведення реабілітації на тлі прийому подвійної антитромбоцитарної терапії (аспірин та тикагрелор). Супутнє лікування також включало нольпазу, еплеренон, раміприл, бісопролол та аторвастатин.

Після обговорення клінічних випадків та проведення дискусії професор **О.М. Пархоменко** подякував усім учасникам вебінару, побажав гарного здоров'я та всього найкращого.

Підготувала **Ольга Маковецька**

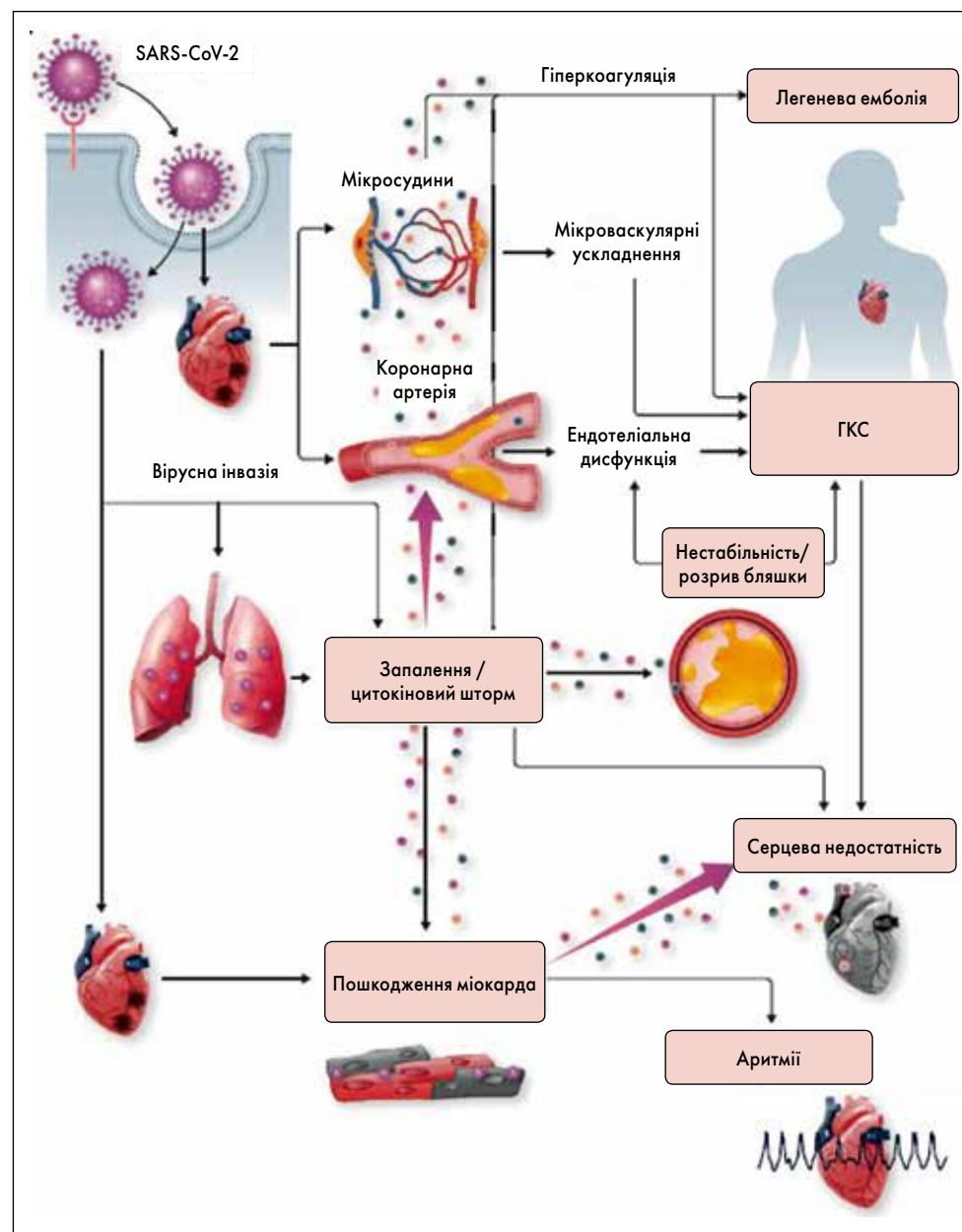


Рис. 2. Ключові прояви та гіпотетичні механізми ураження СС-системи при COVID-19

Ведення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями під час пандемії COVID-19: ключові аспекти лікування та подальшого спостереження

Європейське товариство кардіологів (ESC) восени 2021 р. розробило рекомендації на допомогу клініцистам у діагностиці та лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних із COVID-19, що складаються із двох частин. Пропонуємо до вашої уваги основні положення другої частини, в якій увагу сфокусовано на аспектах контролю найпоширеніших СС-ускладнень на тлі COVID-19.

Кардіогенний шок

Лікування кардіогенного шоку та позалікарняної зупинки серця критично залежить від часу та потребує залучення досвіду фахівців багатьох галузей. Зокрема, важливими є запровадження стандартизованого підходу та командної роботи, а також доступність механічної підтримки кровообігу (МПК) (Collet et al., 2021; Chioncel et al., 2020).

Інвазивна коронарографія залишається основою лікування. Однак для мінімізації ризику поширення внутрішньолікарняних інфекцій рішення має залежати від клінічної ситуації.

У пацієнтів із супутнім COVID-19 перед проведенням МПК слід ретельно зважити доцільність ескалації терапії з урахуванням розвитку коагулопатії на тлі коронавірусу і потребу в специфічному лікуванні (у положенні лежачи) при гострому ураженні легень. Якщо МПК є критично необхідною, екстракорпоральна мембранна оксигенація має бути оптимальним тимчасовим методом вибору.

У більшості критичних хворих потрібно здійснювати щоденну послідовну оцінку ступеня органної недостатності та показника за системою оцінки інтенсивності терапевтичних втручань для прийняття належного клінічного рішення.

Інфекцію SARS-CoV-2 слід виключити шляхом отримання двох негативних результатів тестів методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР). Для інтубованих пацієнтів додатково знадобиться аспірація трахеї (Deng, Peng, 2020).

Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

Пандемія COVID-19 не повинна перешкоджати своєчасній реперфузії у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) із підйомом сегмента ST (STEMI) (Choudry et al., 2020; De Rosa et al., 2020). Відповідно до поточних рекомендацій, реперфузійна терапія показана пацієнтам із симптомами ішемії тривалістю <12 год і стійкою елевацією сегмента ST принаймні у двох суміжних відведеннях електрокардіограми (ЕКГ).

Основні принципи лікування STEMI в умовах пандемії COVID-19 наступні (Ibanez et al., 2018):

1. Максимальна затримка від діагностики STEMI до реперфузії у 120 хв є метою реперфузійної терапії за таких умов:
 - первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) – процедура вибору за можливості проведення протягом цього періоду та наявності спеціальних умов для лікування пацієнтів із COVID-19;

- первинне ЧКВ може бути відкладене під час пандемії (до 60 хв) через затримку в наданні медичної допомоги та реалізацію запобіжних заходів;

- якщо цільового часу досягти не вдається, слід виконати фібриноліз за відсутності протипоказань відповідно до рекомендацій ESC.

2. Оскільки результати тесту на SARS-CoV-2 у пацієнтів зі STEMI не доступні одразу ж, будь-який хворий вважається потенційно інфікованим.

3. Усі пацієнти зі STEMI повинні пройти тестування на SARS-CoV-2 якомога швидше після першого контакту з медперсоналом, незалежно від стратегії реперфузії та не пізніше ніж при поступленні до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) після первинного ЧКВ.

4. Варто розглянути можливість виконання негайної повної реваскуляризації за наявності показань, щоб уникнути поетапних процедур і скоротити час перебування у лікарні.

5. Усі медичні працівники мають бути ознайомлені з показаннями, протипоказаннями та дозуваннями при введенні фібринолітика особам зі STEMI та дотримуватися встановлених протоколів застосування.

Під час катетеризації слід розглянути доцільність лівої вентрикулографії, якщо ехокардіографію (ЕхоКГ) не було виконано до надходження до катетеризаційної

лабораторії, або ж її проведення неможливе незабаром після процедури.

Лікування незагрозливих для життя станів слід проводити відповідно до їх ангиографічних особливостей і клінічної стабільності пацієнтів. За наявності стійких симптомів ішемії, субоклюзійних стенозів та/або ангиографічно нестабільних, незагрозливих для життя уражень варто розглянути можливість ЧКВ під час тієї ж госпіталізації (Ibanez et al., 2018).

Гострий коронарний синдром без елевції сегмента ST

Ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без підйому сегмента ST (NSTEMI) має базуватися на стратифікації ризику та інтенсивності пандемії залежно від географічного розташування (Roffi et al., 2016). Відповідне лікування призначають на основі групи ризику, як-то дуже високий, високий, помірний і низький (рис. 1).

За наявності позитивного результату тесту на SARS-CoV-2 пацієнта слід перевести до спеціалізованого медичного закладу з належними умовами для інвазивної терапії на тлі COVID-19. У разі обмеженого доступу до катетеризаційних лабораторій варто розглянути можливість неінвазивного консервативного лікування з ранньою випискою зі стаціонара та регулярним подальшим спостереженням.

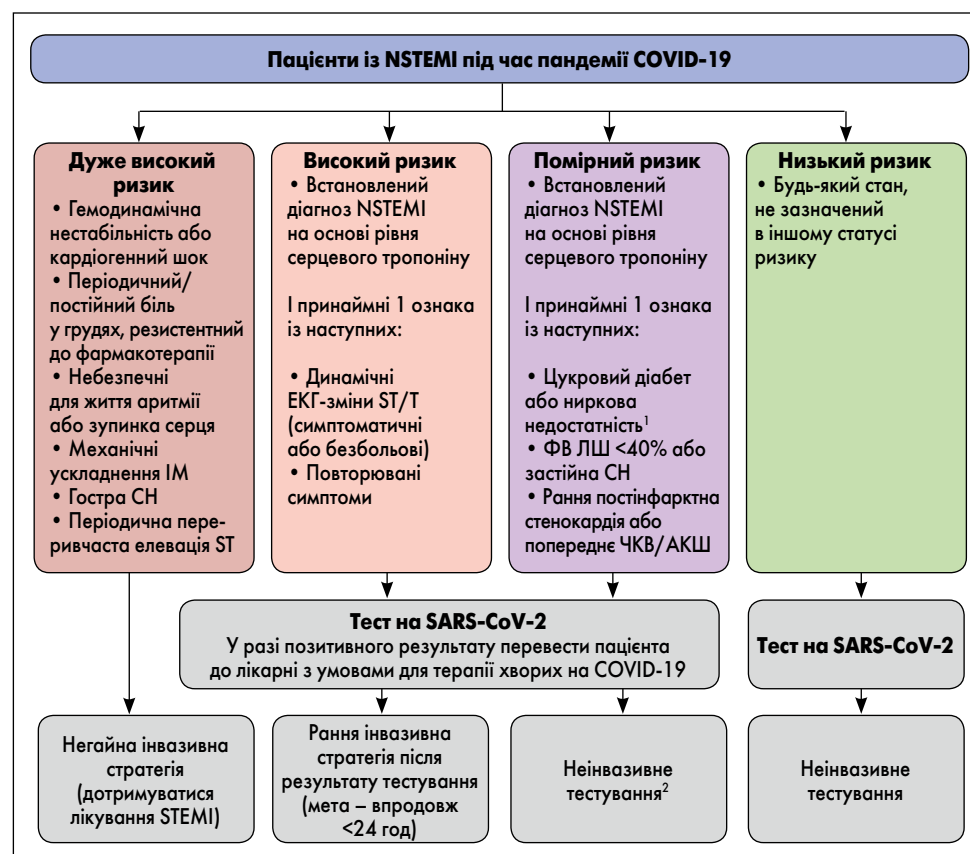


Рис. 1. Рекомендації щодо ведення пацієнтів із NSTEMI під час пандемії COVID-19
Примітки: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка. ¹ Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м². ² Слід віддавати перевагу КТ-коронарографії, якщо є можливість. У пацієнтів із низьким ризиком можна віддати перевагу іншим неінвазивним тестам, щоб скоротити час перебування у стаціонарі. Під час катетеризації рекомендовано виконати ліву вентрикулографію, якщо ЕхоКГ не проводили до надходження до катетеризаційної лабораторії.

При менеджменті хворих із підвищеним рівнем тропоніну без гострих ознак нестабільності (змін на ЕКГ, рецидиву болю) варто застосовувати переважно консервативний підхід (Imazio et al., 2020; Stefanini et al., 2020). Неінвазивна візуалізація шляхом комп'ютерно-томографічної (КТ) коронарографії може прискорити стратифікацію ризику та допоможе уникнути застосування інвазивного підходу, що дозволяє виписати пацієнта якнайшвидше (Modelling et al., 2020; Pontone et al., 2020).

Хронічний коронарний синдром

При веденні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), інфікованих SARS-CoV-2, слід враховувати такі основні моменти:

1. Хворі на ХКС зазвичай мають низький ризик розвитку серцево-судинних (СС) подій, що у більшості випадків дозволяє відкласти діагностичні та/або інтервенційні процедури.

2. Медикаментозну терапію варто оптимізувати та/або інтенсифікувати залежно від клінічного статусу.

3. Необхідно забезпечити дистанційне клінічне спостереження для виявлення можливих змін клінічного статусу, які можуть потребувати госпіталізації в окремих пацієнтів групи високого ризику.

Фармакотерапія. Нестероїдні протизапальні препарати були визначені як потенційний фактор ризику розвитку серйозних проявів інфекції SARS-CoV-2 (Basilie et al., 2017). Своєю чергою можливий вплив тривалої терапії ацетилсалicyловою кислотою (АСК) поставлений під сумнів. Однак відомо, що у низьких дозах АСК має дуже обмежену протизапальну дію при ГКС. Тому пацієнтам із ГКС не слід припиняти АСК у межах вторинної профілактики.

При застосуванні статинотерапії показано різний ступінь сприятливих результатів у хворих, госпіталізованих із приводу грипу чи пневмонії (Douglas et al., 2011). З іншого боку, у пацієнтів із COVID-19 спостерігався тяжкий рабдоміоліз або підвищення рівня печінкових ферментів (Xu et al., 2020). У таких випадках слід розглянути доцільність тимчасового припинення лікування статинами.

Неінвазивне обстеження. Необхідність проведення неінвазивного тестування в осіб із ХКС залежить від різних клінічних проявів COVID-19 (Knuuti et al., 2020). У регіонах із високим рівнем інфікування SARS-CoV-2 обстеження безсимптомних пацієнтів із ХКС за допомогою неінвазивних методів слід відкласти.

Слід зазначити, що для симптоматичних пацієнтів із підозрою на ішемічну хворобу серця у межах початкової діагностики зазвичай рекомендовано функціональну візуалізацію для виявлення ішемії міокарда або КТ-коронарографію.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Однак необхідно брати до уваги, що проведення/точність останнього методу можуть бути ускладнені у хворих на COVID-19 через часту появу тахікардії та рідше — тяжкої дисфункції нирок. Під час гострої фази пандемії варто відмовитися від альтернативних методів візуалізації, за винятком випадків, коли є підозра на серйозну ішемію, щоб мінімізувати ризик інфікування пацієнтів та медперсоналу.

Клінічне спостереження за особами із підтвердженням ХКС має здійснюватися переважно за допомогою телемедицини. Можливий початок/повтор нестабільних симптомів слід оцінювати на основі історії хвороби пацієнта, щоб зважити необхідність госпіталізації та діагностичного тестування.

Інвазивна оцінка та реваскуляризація. Симптоматичних пацієнтів із дуже високою ймовірністю розвитку обструктивної ішемічної хвороби серця зазвичай направляють на інвазивну коронарографію без попереднього неінвазивного діагностичного тестування (Knuuti et al., 2020). Однак спочатку слід ініціювати спробу медикаментозного лікування, щоб проводити інвазивну коронарографію з реваскуляризацією лише у разі клінічної нестабільності (Maron et al., 2020).

Реваскуляризація за допомогою ЧКВ або аортокоронарного шунтування (АКШ) може бути відкладена у більшості хворих на ХКС. В окремих пацієнтів імовірний розгляд доцільності гібридної реваскуляризації АКШ/ЧКВ або навіть повного ЧКВ залежно від стану пацієнта та локальних умов.

Серцева недостатність Гостра СН

Гостра серцева недостатність (СН) може ускладнити клінічний перебіг COVID-19, особливо у тяжких випадках. Основні механізми гострої СН внаслідок інфікування SARS-CoV-2 можуть включати (Basso et al., 2020; Ozieranski et al., 2021):

- гостре ураження міокарда внаслідок ішемії, інфаркту або запалення (міокардит);
- гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС);
- гостре ураження нирок і гіперволемію;
- стрес-індуковану кардіоміопатію;
- тахіаритмію.

Пневмонія на тлі COVID-19 може призвести до погіршення гемодинамічного статусу через гіпоксемію, зневоднення та гіперперфузію.

Оскільки симптоми COVID-19 та гострої/загострюваної хронічної СН (ХСН) можуть бути подібними, розрізнити ці дві хвороби буває вкрай важко. Крім того, інколи вони співіснують. Клінічна картина, підтверджені раніше супутні СС-патології та результати візуалізації грудної клітки, що свідчать про наявність СН, мають виняткове значення.

Значно підвищені рівні натрійуретичного пептиду типу В (BNP) / N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) також вказують на розвиток гострої СН, хоча зростання вмісту натрійуретичних пептидів може бути виявлене і у хворих на COVID-19 за відсутності СН або систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ).

Лікування гострої СН в інфікованих коронавірусом є еквівалентним такому в пацієнтів без COVID-19. При цьому слід приділяти увагу ранньому виявленню та контролю ускладнень, включно із кровотечами та аритміями, проведенням неінвазивної або інвазивної вентильції легень (Zhang et al., 2020; Rey et al., 2020).

Лікування СН під час пандемії незалежно від COVID-19

Міокардит. Гострий міокардит, який традиційно визначається наявністю вірусу, запальних інфільтратів та пошкодження міокарда, є рідкісним проявом у хворих на COVID-19. У більшості випадків спостерігається зростання кількості інтерстиціальних макрофагів.

Накопичений клінічний досвід вказує на те, що міокардит може виникати в інфікованих SARS-CoV-2 навіть без ураження легень та за різних клінічних проявів, зокрема фульмінантного міокардиту (Incieri et al., 2020). Запідозрити COVID-19-індукований міокардит варто у пацієнтів із гострим болем у грудях, змінами сегмента ST та/або інверсією зубця Т, серцевими аритміями, гострою СН та гемодинамічною нестабільністю.

Легка/помірна дилатація ЛШ, зниження його глобальної скорочувальної здатності, збільшення товщини стінки ЛШ (що свідчить про набряк), помірне підвищення рівня серцевого тропоніну та зростання NT-proBNP без значного ураження коронарних артерій також свідчать про міокардит. Зокрема, на COVID-19-індукований міокардит може вказувати швидке погіршення стану хворих на гостру СН/КШ без наявних порушень роботи СС-системи та ГКС.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця є оптимальним методом діагностики гострого міокардиту за його доступності. Ендокардіальна біопсія

не рекомендована для рутинної оцінки пацієнтів із підозрою на COVID-19-індукований міокардит і має обмежуватися випадками тяжкої або рефрактерної СН, коли гістологічні дані можуть визначати вибір терапії.

Чіткі рекомендації щодо лікування пацієнтів із міокардитом на тлі COVID-19 відсутні. У тяжких випадках можуть знадобитися МПК, застосування інотропів та/або вазопресорів та штучна вентиляція легень. Переконливих доказів на підтримку імуномодулювальної терапії, включно з кортикостероїдами і внутрішньовенними імуноглобулінами, бракує. Однак кортикостероїди показані за наявності ураження органів дихання, зокрема пацієнтам зі сприятливими клінічними результатами (Group et al., 2021; Tomazini et al., 2020). Тоцилізумаб і фавіпіравір наразі вивчаються у межах рандомізованого дослідження (National Library of Medicine, 2020).

Хронічна СН. Ризик інфікування COVID-19 може бути вищим в осіб із ХСН за наявності таких чинників ризику, як похилий вік та супутні захворювання. В осіб із СН та підозрою на COVID-19 можуть бути корисними рутинна клінічна оцінка, вимірювання температури, ЕКГ (аритмії, зміни зубця ST-T), рентгенографія грудної клітки (кардіомегалія, пневмонія) та лабораторні аналізи (підвищена швидкість осідання еритроцитів, фібриноген, С-реактивний білок, лімфоцитопенія). Для подальшого обстеження можна використовувати ЕхоКГ і КТ грудної клітки за показаннями. Пацієнти із ХСН та COVID-19 мають значно вищий ризик несприятливих наслідків.

Медикаментозну терапію відповідно до рекомендацій, що може включати інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) або сакубітріл/

валсартан, β-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інші лікарські засоби, слід продовжувати у пацієнтів із ХСН незалежно від COVID-19.

За можливості слід розглянути застосування телемедицини для надання медичних консультацій та подальшого спостереження за амбулаторними хворими на СН.

Шлуночковий допоміжний пристрій (ШДП) та трансплантація серця. У зв'язку з особливостями пристрою пацієнти із ШДП мають більшу сприйнятливості до інфекції, тому слід застосовувати строгі запобіжні заходи для уникнення зараження. Через стан ятрогенної імуносупресії у реципієнтів трансплантату серця може спостерігатися підвищений ризик тяжкого перебігу COVID-19 або тривалого виділення вірусу. Тому для них необхідне суворе дотримання профілактичних заходів. Хворим, які перенесли пересадку серця, рекомендовані госпіталізація, ретельний моніторинг та відповідне лікування COVID-19 (AlGhamdi et al., 2015; Kumar et al., 2003).

Вада серця. Пацієнти з вадою серця (що особливо асоційована з ураженням лівого/правого шлуночка чи легеневою гіпертензією) можуть піддаватися особливо високому ризику під час пандемії COVID-19. Скоординований розподіл ресурсів на локальному рівні має важливе значення для підтримки потенціалу інтенсивної терапії (Mehta et al., 2020).

При лікуванні аортального стенозу пріоритет слід надавати пацієнтам із синкопе та СН, а також хворим із високим (або дуже високим) трансклапанним градієнтом та/або дисфункцією ЛШ. Нетермінові процедури варто відкласти на підставі об'єктивних критеріїв, які оцінює кардіологічна команда. Ширше запровадження трансфеморальної імплантації аортального клапана може забезпечити оптимальне використання ресурсів охорони здоров'я.

Більшість пацієнтів із мітральною регургітацією (МР) є стабільними, тому хірургічне або транскатетерне втручання можна відкласти. Пріоритет віддають лікуванню осіб із гострими ускладненнями МР, як-то гострий ІМ або інфекційний ендокардит, а також симптоматичним хворим на тяжку первинну або вторинну МР, які не відповідають на фармакотерапію і медичні пристрої та, ймовірно, потребують госпіталізації. Рішення щодо втручання приймає кардіологічна бригада.

Артеріальна гіпертензія

АГ та COVID-19. Підтверджено, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших супутніх захворювань (20-30% випадків), що пов'язані з необхідністю штучної вентиляції легень (ШВЛ), через тяжкі респіраторні події на тлі COVID-19 (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020). Похилий вік — найважливіший фактор ризику серйозних ускладнень і смерті від COVID-19. Тож у літніх пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусу висока частота АГ є очікуваною. Крім того, ожиріння та цукровий діабет являють собою значущі чинники ризику несприятливих результатів у осіб із COVID-19, з якими АГ зазвичай поєднується.

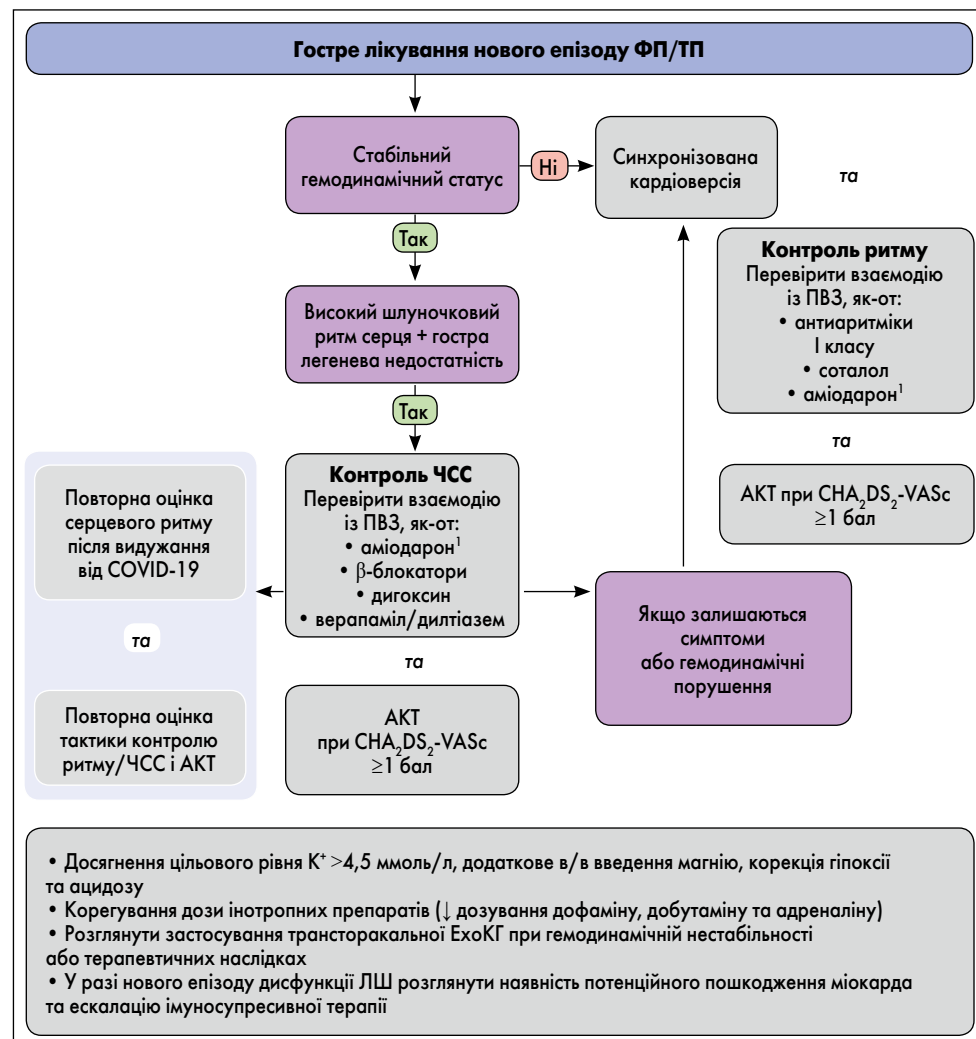


Рис. 2. Ведення пацієнтів із передсердними тахіаритміями в умовах COVID-19
Примітки: АКТ – антикоагулянтна терапія, ПВЗ – противірусні засоби. ¹ Користь в/в лікування аміодароном має бути збалансована з проаритмогенним ризиком у пацієнтів, які отримують противірусну терапію, що подовжує інтервал QT.

Наразі немає доказів того, що АГ сама по собі є незалежним фактором ризику тяжких ускладнень або смерті від COVID-19 (Williams, Zhang, 2020).

Антигіпертензивне лікування. Блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою іАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії відповідно до поточної настанови для лікування АГ (ESC/ESH, 2018). Рекомендованою схемою терапії для більшості пацієнтів з АГ є комбінація іАПФ або БРА із блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком (Williams et al., 2018).

На початку пандемії деякі науковці висловлювали занепокоєння, що лікування іАПФ або БРА може збільшувати ймовірність інфікування або розвитку тяжких наслідків COVID-19 (Chen et al., 2020). Однак дані нещодавнього випробування показують, що ані АГ, ані антигіпертензивне лікування (включно з іАПФ або БРА) не впливають на експресію АПФ2 у нирках людини (Jiang et al., 2020).

На додаток, у серії обсерваційних когортних досліджень було продемонстровано, що лікування блокаторами РААС не підвищує ризик захворюваності на COVID-19 чи серйозних несприятливих подій або смерті від коронавірусу (Mancia et al., 2020; Reynolds et al., 2020). У двох рандомізованих контрольованих випробуваннях BRACE CORONA та REPLACE COVID також не спостерігалось негативного впливу іАПФ чи БРА на клінічні результати пацієнтів із COVID-19 (Lopes et al., 2021).

Таким чином, завдяки отриманим даним як хворі, так і клініцисти можуть пересвідчитися, що попередні сумніви стосовно безпеки блокаторів РААС у контексті COVID-19 не підтвердилися.

Гостра тромбоемболія легеневої артерії

Усім пацієнтам із гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), які госпіталізовані з приводу COVID-19, необхідно призначати антикоагулянти у стандартних профілактичних дозах. Слід розглянути наявність гострої ТЕЛА в осіб із COVID-19 на тлі несподіваного погіршення дихання, нового епізоду або раптової тахікардії, зниження артеріального тиску, не пов'язаного з тахіаритмією, гіповолемією або сепсисом, аномалій на ЕКГ (вперше виниклих), що свідчать про розвиток ТЕЛА та ознаки тромбозу глибоких вен кінцівок. При підтвердженні гострої ТЕЛА лікування має ґрунтуватися на стратифікації ризику відповідно до чинних рекомендацій ESC (Williams, 2021).

В осіб у стані кардіогенного шоку потрібно негайно провести реперфузійну терапію. Гемодинамічно стабільним пацієнтам слід призначити нефракціонований/низькомолекулярний гепарин або прямий пероральний антикоагулянт (ПОАК) залежно від можливості перорального лікування, функції нирок та інших клінічних обставин. При виборі оптимального препарату та режиму терапії (парентеральний або пероральний) для початкової внутрішньолікарняної антикоагуляції слід враховувати ймовірність виникнення швидких кардіореспіраторних або ниркових ускладнень через COVID-19. Розвиток ниркової недостатності (зокрема гострої) унеможливає

продовження застосування ПОАК у тій самій дозі та, відповідно, потребує ретельного моніторингу.

Використання антагоністів вітаміну К (АВК) слід розглядати лише в особливих клінічних умовах, таких як наявність механічних протезів клапана або антифосфоліпідний синдром (Konstantinides et al., 2020).

Аритмії

Для контролю та подальшого спостереження за пацієнтами з імплантованими серцевими пристроями необхідно якомога частіше використовувати дистанційний моніторинг. Якщо ресурси охорони здоров'я обмежені, процедури планової абляції та імплантації серцевих пристроїв слід відкласти, а ургентні втручання проводити лише після ретельного розгляду всіх варіантів фармакологічного лікування.

Варто зауважити, що у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 часто виникають аритмії, особливо новий епізод або рецидив фібриляції (ФП) і тріпотіння передсердь (ТП). Поява виразних аритмій є маркером тяжкості COVID-19 і асоційована із вищою смертністю.

При лікуванні аритмій перед призначенням комбінованої терапії слід розглянути фармакологічні взаємодії, зокрема при застосуванні протівірусних, антиаритмічних та антикоагулянтних засобів. У тяжкохворих із гемодинамічною нестабільністю через рецидив шлуночкової тахікардії / фібриляції шлуночків або ФП/ТП аміодарон внутрішньовенно (в/в) є препаратом вибору серед антиаритміків.

Терапія шлуночкової тахікардії типу пірует полягає у відміні всіх препаратів, які подовжують інтервал QT, за цільового

рівня $K^+ \geq 4,5$ мекв/л, в/в додавання магнію та підвищення частоти серцевих скорочень (шляхом відміни ліків із брадикардичним ефектом та, якщо необхідно, в/в введення ізопроterenолу або тимчасової кардіостимуляції). Лідокаїн в/в або мексилетин перорально можна розглянути для лікування рефрактерних випадків на основі обмежених клінічних даних.

Перший епізод зловиясної шлуночкової аритмії та раптова аритмічна смерть є вельми рідкісними при COVID-19. В пацієнтів у критичному стані зловиясні шлуночкові аритмії є маркером тяжкості COVID-19 і виникають частіше, особливо в термінальній фазі захворювання.

Вперше виникла зловиясна шлуночкова тахіаритмія або тяжка брадиаритмія, що не пояснюються термінальною стадією дихальної недостатності, можуть бути маркером гострого ураження міокарда і підставою для проведення діагностичного обстеження серця. Слід виключити ішемію та гіпоксемію, а також контролювати запалення й серцеві біомаркери. Для оцінки функції шлуночків і пошкодження міокарда слід розглянути можливість проведення ЕхоКГ. У разі підозри на міокардит може бути доцільною МРТ, оскільки діагноз, імовірно, потребуватиме агресивнішого імуносупресивного та протівірусного лікування.

Після одужання від COVID-19 при ФП/ТП слід повторно оцінити вибір терапії для контролю частоти й ритму, а також продовжити довготривале застосування антикоагулянтів на основі оцінки CHA_2DS_2-VASc . Варто також повторно проаналізувати необхідність постійної стимуляції при брадикардії та катетерної

абляції, вторинної профілактичної імплантації кардіовертера-дефібрилятора або переносного дефібрилятора при шлуночковій тахіаритмії.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів із передсердними та шлуночковими тахіаритміями в умовах COVID-19 наведені на рисунках 2 і 3 відповідно.

Лікування інфекції SARS-CoV-2

Докази переваг та недоліків різних стратегій лікування пацієнтів із COVID-19 постійно поповнюються новими даними (BOO3, 2021). Результати останніх рандомізованих клінічних досліджень свідчать про те, що у госпіталізованих пацієнтів із тяжким COVID-19 більшість першочергово використовуваних протівірусних, протизапальних або імунomodуювальних експериментальних препаратів не мають ефекту або обмежено впливають на перебіг COVID-19, за винятком глюкокортикоїдів (особливо дексаметазону). В усіх хворих, які отримують протівірусну терапію, важливе значення має корекція модифікованих факторів, що спричиняють подовження інтервалу QT: електролітного дисбалансу, супутнього приймання ліків та брадикардії (Garabelli et al., 2016).

Проведення вихідної ЕКГ може не знадобитися перед початком лікування, особливо якщо доступні дані попередньої ЕКГ, і немає клінічних ознак СС-ускладнень (наприклад, незрозумілого синкопального епізоду). Доцільно розглянути альтернативні методи моніторингу ЕКГ (наприклад, дистанційний моніторинг, мобільна ЕКГ у смартфоні, портативні пристрої).

У пацієнтів із COVID-19, які мають показання для призначення пероральної антикоагулянтної терапії, слід враховувати функцію нирок і печінки, а також медикаментозні взаємодії між пероральними антикоагулянтами і препаратами для лікування COVID-19, щоб мінімізувати ризик кровотечі або тромбоемболічних ускладнень (BOO3, 2021).

Для хворих, які відповідають критеріям для призначення ПОАК (відсутність механічних протезів серцевого клапана, мітрального стенозу від помірного до тяжкого або антифосфоліпідного синдрому), ПОАК мають переваги перед АВК завдяки кращій безпеці та можливості фіксованого дозування (Duchin et al., 2018). При цьому немає необхідності лабораторного моніторингу антикоагулянтного ефекту незважаючи на важливість правильного дозування ПОАК та прихильності до лікування.

Апіксабан, ривароксабан або едоксабан можна призначати у вигляді пероральних розчинів або подрібнених таблеток (через ентеральний зонд). Тяжкохворих на COVID-19, імовірно, слід перевести на парентеральні антикоагулянти, які не мають клінічно значущої фармакологічної взаємодії з ліками для терапії COVID-19 (за винятком азитроміцину, який не варто застосовувати разом із нефракціонованим гепарином). Ниркова недостатність (зокрема гостра) унеможливає продовження застосування ПОАК у тій самій дозі та, відповідно, потребує ретельного моніторингу (Steffel et al., 2021).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

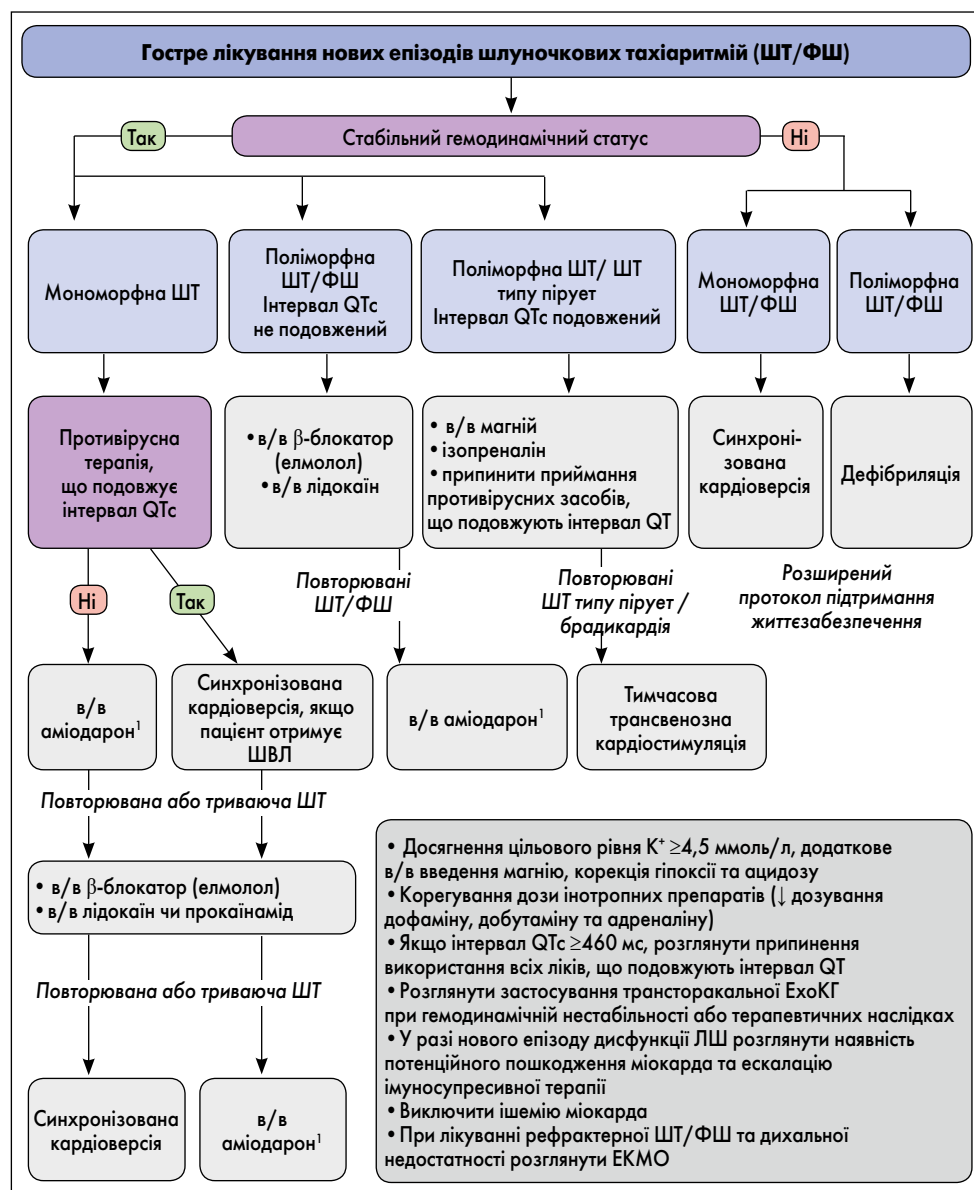


Рис. 3. Ведення пацієнтів із шлуночковими тахіаритміями в умовах COVID-19

Примітки: ФШ – фібриляція шлуночків, ШТ – шлуночкова тахікардія, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.
¹ Користь в/в лікування аміодароном має бути збалансована з проаритмогенним ризиком у пацієнтів, які отримують протівірусну терапію, що подовжує інтервал QT.

Нові підходи у менеджменті пацієнтів із ФП в умовах пандемії COVID-19

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України (23-24 вересня 2021 року, м. Київ)

Пандемія COVID-19 та пов'язані з нею карантинні обмеження вносять корективи у ведення пацієнтів із хворобами серця. Один із різновидів порушень серцевого ритму – фібриляція передсердь (ФП) – має велике клінічне значення, оскільки є однією із причин тромбоемболії та підвищує ризик судинних мозкових катастроф.

Ведення пацієнтів із ФП: нові рішення та стратегії



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов розповів про нові рішення у лікуванні ФП. Як зауважив спікер, ФП являє собою один із найпоширеніших коморбідних станів у померлих від COVID-19, що становить 22% від загальної структури захворювань (ISS, 2021). Однак чи є ФП водночас маркером несприятливого прогнозу коронавірусної хвороби? У дослідженні E.G. Spinoni et al. (2021) було показано, що ФП, особливо вперше зареєстрована, – предиктор підвищеного ризику госпітальної смертності у пацієнтів із COVID-19.

Виклики пандемії диктують нові правила для амбулаторного ведення хворих. Високий пріоритет, який надається пацієнтам із COVID-19, може скомпрометувати недостатнє лікування осіб з іншими захворюваннями, зокрема серцево-судинною патологією (Spyrogiorgos et al., 2020). Слід зауважити, що фактори ризику інфікування COVID-19 у важкій формі частково співпадають із такими тромбоемболічними ускладненнями, як-от:

- похилий вік;
- супутні захворювання серця чи респіраторної системи;
- цукровий діабет;
- ожиріння;
- онкологічні захворювання чи хіміотерапія в анамнезі;
- ниркова недостатність.

Для груп пацієнтів підвищеного ризику важливо продовжувати безперервне лікування в умовах самоізоляції та соціального дистанціювання, адже ризик інсульту в осіб із ФП зростає, якщо антикоагулянтна терапія неадекватна або перервана (Gallagher et al., 2011). Водночас в Агентстві з регулювання лікарських засобів і товарів медичного призначення Великої Британії (MHRA) повідомили про додатковий ризик кровотеч у пацієнтів, що отримують антагоністи вітаміну К (АВК) при COVID-19, який зумовлений тим, що гострі хвороби можуть посилювати ефекти АВК та потребують ретельного моніторингу. Результати дослідження The Geria-Covid Cohort Study також дозволяють зробити висновок, що систематичне вживання АВК до інфікування COVID-19 підвищує ризик 7-денної смерті в осіб, госпіталізованих із приводу коронавірусної інфекції (Menager et al., 2021).

За даними метааналізу досліджень III фази із профілактики інсульту й системної емболії при ФП, було відзначено суттєве зменшення ймовірності незворотних подій при застосуванні прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) у пацієнтів із неклапанною ФП порівняно із варфарином:

- на 19% нижчий відносний ризик (ВР) виникнення інсульту чи системної емболії;
- на 52% нижчий ВР щодо внутрішньочерепних кровотеч (ВЧК) і на 14% – великих кровотеч;
- на 10% нижчий ВР смерті.

Зокрема, профіль ефективності терапії ПОАК підтверджений для різних категорій пацієнтів із ФП (Ruff et al., 2014).

Згідно з настановою Європейського товариства кардіологів (ESC), для діагностики та лікування ФП використовують ABC-підхід (найкраща медична допомога при ФП), що передбачає три взаємодоповнювальні напрями, де А (Anticoagulation/Avoid stroke) – антикоагулянтна терапія і профілактика інсульту,

В (Better symptom management) – найкращий контроль симптомів, С (Cardiovascular and Comorbidity optimization) – контроль факторів серцево-судинного ризику та супутніх захворювань. Із метою профілактики інсульту в осіб із ФП, яким бажано призначати пероральну антикоагулянтну терапію, слід віддавати перевагу ПОАК перед АВК (окрім пацієнтів із механічними клапанними протезами серця або помірно тяжким мітральним стенозом). Під час оцінки ймовірності розвитку інсульту доцільно застосовувати шкалу CHA₂DS₂-VASc для первинної ідентифікації пацієнтів із низьким ризиком інсульту, яким не слід рекомендувати використання антикоагулянтів.

Сучасним антикоагулянтом на фармацевтичному ринку України є **Ксарелто®** (Bayer, Німеччина) – препарат групи прямих інгібіторів фактора Ха з активною речовиною ривароксабан.

У дослідженні Rocket AF порівнювали ефективність ривароксабану з варфарином для профілактики інсульту та системної емболії у хворих на неклапанну ФП (Patel et al., 2011). Розподіл пацієнтів за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив 87 і 13% з оцінкою ≥3 та 2 бали відповідно. Ефективність препарату було підтверджено у підгрупах хворих із такими коморбідними станами, як хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік >75 років, супутній цукровий діабет, перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

Результати продемонстрували, що при застосуванні ривароксабану (Ксарелто®) порівняно з АВК мали місце такі переваги:

- зниження на 21% ризику інсульту та системної емболії у пацієнтів, які отримували терапію;
- кращий захист пацієнтів із неклапанною ФП щодо зниження ризику ВЧК (33%), клінічно значущих (31%) та фатальних кровотеч (50%).

Крім того, О.С. Сичов зауважив, що в умовах пандемії пацієнтам, як і раніше, потрібен захист від тромбоемболічних подій. Із метою забезпечення надійної антикоагулянтної протекції для вразливих груп хворих бажано, щоб обраний препарат мав добре збалансовану ефективність і профіль безпеки, фіксовану дозу та режим приймання, низький ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами, швидкий початок/припинення дії, широке терапевтичне вікно, відсутність потреби у регулярному контролі згортання крові (Ahmad, 2012).

Експерти Британської спілки гематології (BSH) та Королівського коледжу лікарів загальної практики (RCGP) для мінімізації кількості візитів пацієнтів у період карантинних обмежень рекомендують розглянути можливість застосування ПОАК замість варфарину. За даними ESC, у хворих, які не мають протипоказань, перевагу надають використанню ПОАК перед АВК завдяки кращій безпеці та фіксованому дозуванню без потреби у лабораторному контролі антикоагулянтного ефекту (April, 2020).

Ефективність ривароксабану (Ксарелто®) було також доведено у хворих на ФП із наявністю тромбів у лівому передсерді (ЛП) або вушку ЛП, виявлених при виконанні черезстраховідної ехокардіографії. Внаслідок лікування ривароксабаном протягом шести тижнів у 60,4% пацієнтів відбувся повний або частковий лізис тромбу. Випадків інсульту, великих кровотеч або емболії поза ЦНС у період лікування і наступні 30 діб дослідження не відзначалося. Такі показники зіставні з результатами дослідження тромболізу при використанні АВК, що підтверджує клінічну дієвість ривароксабану (Lip et al., 2016).

Наприкінці доповіді Олег Сергійович надав практичні рекомендації для лікарів, яким чином слід переходити на терапію ПОАК:

1. Після припинення застосування АВК необхідно здійснити визначення МНВ та розпочати прийом ПОАК, коли МНВ буде <3.

2. ПОАК призначають у дозуваннях згідно з рекомендаціями щодо лікування ФП.

Застосування Ксарелто® при ФП на тлі COVID-19



Розглянемо клінічний епізод використання ривароксабану (Ксарелто®) у пацієнта із ФП на тлі COVID-19 із коментарями д. мед. н., професорки кафедри внутрішньої медицини №3 Дніпровського державного медичного університету Олени Акіндинівни Коваль. Клінічний випадок змодельований, створений із метою навчання та не відноситься до реального хворого.

Пацієнт, 79 років, веде активний спосіб життя.

В анамнезі. Перенесений гострий інфаркт міокарда 15 років тому, операція аортокоронарного шунтування 13 років тому із наступним черезшкірним коронарним втручанням через 5 років, транзиторна ішемічна атака.

На момент огляду. Контрольована артеріальна гіпертензія, фракція викиду збережена (38-48-56%), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 50-70 мл/хв. Пацієнт отримує планову статинотерапію.

Терапія. У зв'язку із ФП за призначенням лікаря перейшов із подвійної антитромбоцитарної терапії на Ксарелто® в дозі 15 мг/добу.

Захворів на COVID-19: загальний стан визначає як задовільний, підйом температури – до субфебрильної, короткий епізод аносмії, сатурація ≥90%. Лікування амбулаторне.

Обстеження. За лабораторними аналізами, функція печінки збережена, зниження ШКФ – 49 мл/хв. За результатами комп'ютерної томографії органів грудної клітки, картина найбільше відповідає лівосторонній нижньодольовій вірусній пневмонії, площа ураження – близько 2%.

Враховуючи тривалий анамнез серцево-судинної патології, перед лікарем постає запитання: чи є необхідність збільшувати дозу Ксарелто®? Як вважає Олена Акіндинівна, незважаючи на тромботичний потенціал COVID-19, оптимальним рішенням для цього пацієнта буде залишити попередню дозу Ксарелто® 15 мг/добу. Така тактика відповідає протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби, затверджене Міністерством охорони здоров'я України.

Подальші терапевтичні заходи. Після спровокованого епізоду ФП пацієнт потребував проведення кардіоверсії для відновлення ритму. За даними ехокардіографічного дослідження, відзначено зниження функції ЛП: резервуарна становила 9,7%, кондуктна – 6,1%. Професорка зауважила, що це наочно підтверджує необхідність постійного приймання Ксарелто® у літнього хворого за неускладненого перебігу COVID-19.

Динаміка через чотири місяці. Хворий відзначає гарне самопочуття. Контрольне дослідження показало значне покращення функції ЛП, тромбів немає.

За словами Олени Акіндинівни, успіх лікування Ксарелто® полягає у його комплексному впливі не тільки на плазмову ланку коагуляції, але й на тромбозити і пригнічення тромбозапальних механізмів. У перспективі це, ймовірно, зменшуватиме наслідки атеросклерозу та його прогресування, зокрема при COVID-19.

У сучасних умовах карантинних обмежень приймання Ксарелто® може забезпечити надійний захист пацієнтів із ФП. Перевагою для призначення препарату є високий профіль ефективності, що не потребує лабораторного контролю стану системи згортання крові. Режим дозування 1 раз на добу та календарна упаковка допоможуть хворим дотримуватися необхідних рекомендацій щодо лікування.

Підготувала **Ольга Загора**

Менеджмент пацієнтів із клапанною хворобою серця

Об'єднаний комітет Американської колегії кардіологів (ACC) та Американської асоціації кардіологів (AHA) у співпраці з поважними міжнародними товариствами 2020 р. розробили настанову щодо діагностики та лікування дорослих пацієнтів із клапанною хворобою серця (КХС). Основна мета полягала у наданні чітких, основаних на наукових доказах, сучасних рекомендацій на допомогу клініцистам у прийнятті оптимальних рішень щодо ведення таких хворих. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення документа з акцентом на фармакотерапії та втручаннях у різних категоріях пацієнтів із КХС.

Визначення тяжкості КХС

Класифікація КХС за ступенем тяжкості базується на кількох критеріях, як-то симптоми, анатомія/гемодинаміка клапана та вплив його дисфункції на роботу шлуночків і судин (наприклад, пошкодження органів-мішеней). Класифікацію прогресування КХС наведено у таблиці.

Діагностика, інформування пацієнтів, періодичний моніторинг та фармакотерапія є важливими елементами в лікуванні осіб із ризиком розвитку КХС та легким/помірним ураженням клапана. Хірургічні та транскатетерні втручання проводять здебільшого у пацієнтів із тяжкою КХС.

Показання для періодичного моніторингу і втручань залежать від:

- наявності чи відсутності симптомів;
- тяжкості КХС;
- реакції лівого (ЛШ) та/або правого шлуночка (ПШ) на перевантаження об'ємом чи тиском, викликане КХС;
- впливу на мале або велике коло кровообігу.

Метою втручання на клапані є зменшення симптомів, поліпшення виживаності хворих і мінімізація ризику ускладнень, пов'язаних із КХС, таких

як незворотна шлуночкова дисфункція, легенева гіпертензія, інсульт та фібриляція передсердь (ФП).

Діагностична оцінка

Пацієнти із КХС можуть мати шуми в серці, симптоми або випадково виявлені аномалії клапанів під час неінвазивного тестування. Всі особи із підозрюваною чи підтвердженою КХС повинні пройти первинний ретельний збір анамнезу та фізикальний огляд. Електрокардіограма (ЕКГ) для підтвердження серцевого ритму й рентгенографія грудної клітки для визначення наявності/відсутності застою в легенях чи іншої легеневої патології можуть бути корисними.

Окрім того, для діагностики та оцінки підозрюваної чи підтвердженої КХС необхідно виконати комплексну транс-торакальну ехокардіографію (ТТЕ) із дво-вимірною (2D) візуалізацією та доплерівським режимом. Також за допомогою ТТЕ можна отримати додаткову інформацію про вплив ураження клапана на камери серця, магістральні судини тощо. Щоб визначити оптимальне лікування для пацієнта із КХС, інколи потрібне додаткове обстеження, таке як транс-езофагеальна ехокардіографія (ТЕЕ), комп'ютерна (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця, стрес-тестування, голтерівське моніторування, діагностична гемодинамічна катетеризація серця або позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) у поєднанні з КТ.

Якщо заплановане оперативне втручання, слід оцінити пов'язані з ним ризики з урахуванням інших факторів, включно із супутніми захворюваннями, слабкістю, уподобаннями хворого тощо.

Подальше спостереження за пацієнтами передбачає регулярні огляди і ТТЕ. Метою є запобігання незворотним наслідкам тяжкої КХС, які насамперед впливають на стан шлуночків та малого кола кровообігу, що можуть виникати за відсутності симптомів КХС. Частота повторної 2D-ЕхоКГ із доплером залежить від типу й тяжкості ураження клапана (як-то аортальний стеноз/регургітація, мітральний стеноз/регургітація), швидкості прогресування КХС та її впливу на уражений шлуночок (Lancellotti et al., 2013; Taniguchi et al., 2015; Genereux et al., 2016).

Оцінка хірургічного та інтервенційного ризику

Визначення ризику є основоположним елементом передпроцедурної оцінки пацієнтів із КХС, які є можливими кандидатами для втручання з метою корекції ураження клапана. Важливо розраховувати індивідуальні ризики для конкретних хірургічних та/або транс-катетерних процедур із використанням онлайн-інструментів у разі їх доступності та обговорювати перед втручанням як частину процесу спільного прийняття рішень (*I, C-EO*) (Kiani et al., 2019; Thourani et al., 2019).

Роль мультидисциплінарної команди

Пацієнтів із тяжкою формою КХС при розгляді необхідності втручання має оцінювати мультидисциплінарна команда фахівців із серцевих клапанів (*I, C-EO*). Консультація або направлення до центру первинної/комплексної діагностики клапанів серця є доцільними, коли обговорюються варіанти лікування для безсимптомних хворих на тяжку КХС, пацієнтів, для яких відновлення клапана має переваги перед його заміною, або для осіб із множинними супутніми захворюваннями, що є кандидатами для втручання на клапані (*IIa, C-LD*) (Nishimura et al., 2019; Scali et al., 2020).

Основні принципи лікування

У пацієнтів, які проходять обстеження із приводу КХС, слід оцінювати наявність факторів серцево-судинного ризику, включно з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та гіперліпідемією. Чинники здорового способу життя, як-то фізична активність, здорове харчування, відмова від куріння та підтримання нормальної ваги, також є важливими. Для багатьох осіб із безсимптомною КХС корисні регулярні аеробні вправи для зміцнення серцево-судинної системи (Gati et al., 2019; Arnett et al., 2019). Більшість пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ і тяжкою КХС потребують проведення втручання на клапані.

У разі відстрочення або неможливості виконання втручання слід ініціювати/продовжувати стандартну медикаментозну терапію із приводу систолічної дисфункції ЛШ, що включає діуретики, інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β -блокатори, антагоністи альдостерону та/або сакубітрин/валсартан, а також бівентрикулярну стимуляцію, як зазначено в рекомендаціях щодо серцевої недостатності (СН). У пацієнтів зі стенозуючим ураженням клапана слід уникати різкого зниження артеріального тиску (АТ) (Yancy et al., 2017).

Антикоагулянтна терапія при ФП у пацієнтів із КХС

Осіб із КХС та ФП необхідно обстежити на предмет ймовірності розвитку тромбоемболічних подій та призначити лікування пероральними антикоагулянтами за наявності високого ризику. Аспекти антикоагулянтної терапії у хворих на КХС наведені на рисунку 1.

У пацієнтів із ФП та вродженою КХС, окрім ревматичного мітрального стенозу (МС), або яким було встановлено біопротез клапана >3 місяці тому, прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) є ефективною альтернативою антагоністам вітаміну К (АВК) на основі оцінки за шкалою CHA₂DS₂-VASc (*I, A*) (Pan et al., 2017; Lip et al., 2019). Хворим на ФП та ревматичний МС рекомендовано тривалу пероральну антикоагулянтну терапію АВК (*I, C-EO*).

Для осіб із ФП, що виникла вперше, через три місяці після хірургічного втручання або транскатетерної заміни біопротезного клапана доцільною є антикоагуляція за допомогою АВК (*IIa, B-NR*) (Jochheim et al., 2019; Mangner et al., 2019). Пацієнтам із механічними клапанами серця з/без ФП, які потребують тривалої антикоагулянтної терапії АВК для запобігання тромбозу клапана, застосування ПОАК не рекомендоване (*III*: завдає шкоди, *B-R*) (Eikelboom et al., 2013).

Фармакотерапія та втручання у різних категоріях хворих

Аортальний стеноз

Медикаментозний та інтервенційний підходи до ведення пацієнтів із клапанним аортальним стенозом (АС) залежать від точної діагностики причини його виникнення та стадії перебігу захворювання. Виділяють чотири стадії АС, які визначаються симптомами пацієнта, анатомією/гемодинамікою клапана, змінами ЛШ і судинної системи:

- стадія А – ризик розвитку АС;
- стадія В – прогресувальна гемодинамічна обструкція;
- стадія С – тяжкий безсимптомний АС;
- стадія D – симптоматичний АС.

Для осіб з АС доцільна медикаментозна терапія АГ та гіперліпідемії відповідно до рекомендацій. У пацієнтів із ризиком розвитку АС стадії А та в осіб із безсимптомним АС стадій В/С слід лікувати АГ, починаючи з низької дози та поступово підвищуючи в міру необхідності, за відповідного клінічного контролю (*I, B-NR*) (Nazarzadeh et al., 2019; Rahimi et al., 2018).

Застосування класу рекомендацій та рівня доказовості при оцінюванні клінічних стратегій, терапевтичних втручань і методів або діагностичних інструментів при лікуванні пацієнтів

Клас (сила) рекомендації

- клас I (сильна): переваги >>> ризики
- клас IIa (помірна): переваги >> ризики
- клас IIa (слабка): переваги $\geq$ ризики
- клас III: переваг немає (помірна): переваги = ризики
- клас III: шкода (сильна): ризики > переваги

Рівень (якість) доказів

Рівень А

- докази високої якості з більш ніж 1 РКД
- метааналіз даних високоякісних РКД
- ≥ 1 РКД, підкріплене даними якісних реєстрових досліджень

Рівень B-R (рандомізовані)

- докази помірної якості з ≥ 1 РКД
- метааналіз даних РКД помірної якості

Рівень B-NR (нерандомізовані)

- докази помірної якості з ≥ 1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих обсерваційних або реєстрових досліджень
- метааналіз даних таких досліджень

Рівень C-LD (обмежені дані)

- результати рандомізованих/нерандомізованих обсерваційних/реєстрових досліджень з обмеженнями у дизайні або при проведенні
- метааналіз даних таких досліджень
- дані фізіологічних або механістичних досліджень за участю людей

Рівень C-EO (експертна думка)

- консенсусні експертні висновки на основі клінічного досвіду

Примітка: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження.

Таблиця. Класифікація КХС

Стадія	Роз'яснення	Клінічна група
A	Ризик розвитку	Пацієнти з факторами ризику розвитку КХС
B	Прогресування	Пацієнти із прогресувальною КХС (легкої/середньої тяжкості та безсимптомною)
C	Відсутність симптомів, тяжкий ступінь	Безсимптомні пацієнти, які мають критерії тяжкої КХС: C1: хворі, у яких ЛШ або ПШ залишається компенсованим C2: хворі з декомпенсованим ЛШ або ПШ
D	Наявність симптомів, тяжкий ступінь	Пацієнти, у котрих симптоми розвинулися на тлі КХС

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Усім хворим на кальцифікований АС показано терапію статинами для первинної та вторинної профілактики атеросклерозу на основі показників стандартизованого ризику (*I, A*) (Rossebo et al., 2008; Chan et al., 2010).

В осіб, які перенесли транскатетерну імплантацію аортального клапана (TAVI), можна розглянути використання блокторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іАПФ або БРА) для зниження довгострокового ризику смерті від усіх причин (*IIb, B-R*) (Ochiai et al., 2018; Inohara et al., 2018). Пацієнтам із кальцифікованим АС (стадії В і С) лікування статинами не показано для попередження гемодинамічного прогресування АС (*III: переваги відсутні, A*) (Cowell et al., 2005).

Дорослим із тяжким високоградієнтним АС (стадія D1) та симптомами задишки при фізичному навантаженні, СН, стенокардії, синкопе або пресинкопе в анамнезі або за результатами стрес-тестування показано протезування аортального клапана (ПАК) (*I, A*) (Karadia et al., 2015; Makkar et al., 2012). Окрім того, дану процедуру слід проводити у безсимптомних пацієнтів із тяжким АС та ФВ ЛШ <50% (стадія C2), а також в осіб із тяжким АС (стадія C1), які перенесли операцію на серці за іншими показаннями (*I, B-NR*) (Bohbot et al., 2019; Ito et al., 2018).

На додаток, ПАК рекомендовано симптомним хворим із низькою швидкістю кровотоку, тяжким АС із малим градієнтом і ФВ ЛШ (стадія D2) (*I, B-NR*) (Anjan et al., 2016; Lopez-Marco et al., 2016). Симптомним пацієнтам із низькою швидкістю кровотоку, тяжким АС із малим градієнтом та нормальною ФВ ЛШ (стадія D3) варто виконувати ПАК, якщо АС є найбільш ймовірною причиною симптомів (*I, B-NR*) (Eleid et al., 2019; Rusinar et al., 2018).

У безсимптомних осіб із тяжким АС (стадія C1) і низьким хірургічним ризиком ПАК є розумним вибором, якщо стрес-тестування демонструє знижену толерантність до фізичного навантаження або падіння систолічного АТ на ≥ 10 мм рт. ст. від вихідного до межового рівня під час навантаження (*IIa, B-NR*) (Saeed et al., 2018; Marechaux et al., 2010). У безсимптомних пацієнтів із дуже тяжким АС і низьким хірургічним ризиком ПАК є також доцільним (*IIa, B-R*) (Kang et al., 2020; Nakatsuma et al., 2019). У безсимптомних хворих на тяжкий АС (стадія C1) із низьким хірургічним ризиком ПАК обґрунтоване, якщо рівень натрійуретичного пептиду типу В у сироватці крові більш ніж утричі перевищує норму (*IIa, B-NR*) (Lim et al., 2004).

Окрім того, ПАК варто проводити у безсимптомних осіб із високоградієнтним тяжким АС (стадія C1) і низьким хірургічним ризиком (*IIa, B-NR*) (Nishimura et al., 2016). ПАК можна розглядати у безсимптомних пацієнтів із високоградієнтним виразним АС (стадія C1) та прогресувальним зниженням ФВ ЛШ (*IIb, B-NR*), а також осіб із помірним АС (стадія B), які перенесли кардіохірургічне втручання за іншими показаннями (*IIb, C-EO*) (Lancellotti et al., 2018).

Аортальна регургітація

Гостра аортальна регургітація (АР) може бути результатом аномалій клапана, найчастіше ендокардиту, або аномалій аорти, насамперед розшарування. Гостра АР також інколи виникає

як ятрогене ускладнення транскатетерної процедури або після тупої травми грудної клітки. Гостре перевантаження об'ємом ЛШ зазвичай призводить до тяжкого застою в легенях і низького серцевого викиду. Невідкладна діагностика, лікування та швидке втручання рятує життя хворих.

Пацієнтам із безсимптомним перебігом хронічної АР (стадії В і С) рекомендоване лікування АГ (систолический АТ >140 мм рт. ст.) (*I, B-NR*). Симптомним особам із тяжкою АР та/або систолічною дисфункцією ЛШ (стадії C2 та D), але високим хірургічним ризиком слід призначити медикаментозне лікування іАПФ, БРА та/або сакубітрилом/валсартаном для зниження ФВ ЛШ (*I, B-NR*) (Zoghbi et al., 2017; Pizarro et al., 2011).

Симптомним хворим на тяжку АР (стадія D) показано операцію на аортальному клапані незалежно від систолічної функції ЛШ (*I, B-NR*) (Detaint et al., 2008). Безсимптомним пацієнтам із хронічним тяжкою АР та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 55\%$) (стадія C2) також необхідне хірургічне втручання на аортальному клапані, якщо не виявлено іншої причини систолічної дисфункції (*I, B-NR*) (Borer et al., 1998; Ishii et al., 1996).

У безсимптомних пацієнтів із виразною АР та нормальною систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ >55%) доцільне хірургічне втручання на аортальному клапані, якщо ЛШ значно збільшений (стадія C2) (*IIa, B-NR*) (Yang et al., 2019; Saisho et al., 2015).

У безсимптомних пацієнтів із тяжкою АР, нормальною систолічною функцією ЛШ у спокої (ФВ ЛШ >55%; стадія C1) та низьким хірургічним ризиком можна розглянути операцію на аортальному клапані, якщо спостерігається прогресувальне зниження ФВ ЛШ або збільшення дилатації ЛШ – кінцевий діастолічний розмір ЛШ >65 мм (*IIb, B-NR*) (Kammerlander et al., 2019; Attenhofer Jost et al., 2000). Пацієнтам із помірною АР (стадія B), які потребують операції на серці або аорті за іншими показаннями, рекомендоване хірургічне втручання на аортальному клапані (*IIa, C-EO*).

Бікуспідальний аортальний клапан

Бікуспідальний аортальний клапан (БАК) – поширена вроджена аномалія, на яку страждають 0,5-2% дорослих. У пацієнтів із БАК може розвинутися ізольована хвороба аортального клапана, включно з ізольованими АР, АС або їх комбінацією. Хворі з БАК потребують ретельного

обстеження як аортального клапана, так і аорти протягом усього життя.

У безсимптомних або симптомних пацієнтів із БАК рекомендоване хірургічне втручання щодо заміни синуса аорти та/або висхідної аорти при діаметрі >5,5 см (*I, B-NR*) (Masri et al., 2017). Також у безсимптомних осіб із БАК і додатковим фактором ризику розшарування аорти доцільною є операція для заміни синуса аорти та/або висхідної аорти при діаметрі 5,0-5,5 см (*IIa, B-NR*) (Elefteriades et al., 2002). У хворих із БАК, показаннями для хірургічного ПАК та заміни синуса аорти або висхідної аорти при діаметрі $\geq 4,5$ см є розумним вибором (*IIa, B-NR*) (Svensson et al., 2011; Borger et al., 2004).

У пацієнтів із БАК, які відповідають критеріям заміни синуса аорти, може бути розглянуто клапанозберігальне хірургічне втручання (*IIb, C-LD*) (Beckerman et al., 2018). У безсимптомних хворих із БАК та низьким хірургічним ризиком, які не мають додаткових факторів ризику розшарування аорти, ймовірно доцільною є операція із заміни синусів аорти та/або висхідної аорти при діаметрі 5,0-5,5 см (*IIb, B-NR*) (Park et al., 2011).

У хворих із БАК та тяжкою АР, які відповідають критеріям ПАК, в окремих пацієнтів можна розглянути відновлення аортального клапана (*IIb, C-LD*) (Schneider et al., 2017). В осіб із БАК та симптоматичним тяжким АС TAVI є ймовірною альтернативою хірургічного ПАК після врахування специфічних для пацієнта процедурних ризиків, уподобань і компромісів (*IIb, B-NR*) (Takagi et al., 2019; Kanjanahattakij et al., 2018).

Мітральний стеноз

Захворюваність на ревматичний мітральний стеноз (МС) є незначною у розвинених країнах і повільно зменшується у країнах із низьким і середнім рівнем доходів, але наразі МС залишається основною причиною КХС у всьому світі. Ревматичний МС зустрічається набагато частіше серед жінок (близько 80% випадків), ніж чоловіків.

В осіб із ревматичним МС і ФП антикоагулянти здатні знизити частоту тромбоемболічних подій. Пацієнтам із ревматичним МС і ФП, раніше перенесеною емболією або тромбозом лівого передсердя (ЛП) показано антикоагулянтну терапію АВК (*I, C-LD*) (Kim et al., 2019; Giugliano et al., 2019). В осіб із ревматичним МС і ФП зі швидкою шлуночковою відповіддю контроль частоти серцевих скорочень

може бути корисним (*IIa, C-LD*) (Yusuf et al., 2015). У хворих із нормальним синусовим ритмом та симптоматичною синусовою тахікардією у спокої або синусовою тахікардією при навантаженні ймовірна доцільність моніторингу серцевого ритму для купірування симптомів (*IIa, A*) (Kitzman et al., 2017; Laufer-Perl et al., 2017).

Слід зазначити, що черезшкірна балонна комісуротомія (ЧБК) або хірургічне втручання (відкрита/закрита комісуротомія) є оптимальними методами для хворих на ревматичний МС. У симптомних пацієнтів із хронічною СН (II, III або IV ФК за NYHA) із тяжким ревматичним МС (стадія D) та сприятливою морфологією клапана із менш ніж помірною мітральною регургітацією (МР) згідно з доплерівською ЕхоКГ за відсутності тромбозу ЛП рекомендовано ЧБК (*I, A*) (Saggu et al., 2015).

У пацієнтів із виразними симптомами (III або IV ФК за NYHA) та тяжким ревматичним МС (стадія D), які не є кандидатами для ЧБК, не перенесли ЧБК раніше, потребують інших кардіологічних процедур або не мають доступу для виконання ЧБК, показано операцію на мітральному клапані (*I, B-NR*) (Parakh et al., 2013).

На додачу, в безсимптомних хворих на тяжкий ревматичний МС (стадія C) зі сприятливою морфологією клапана та менш ніж помірною МР за даними доплерівської ЕхоКГ у разі відсутності тромбозу ЛП, які мають підвищений легеневий тиск, ЧБК є розумним вибором (*IIa, B-NR*) (Agrawal et al., 2016). У безсимптомних осіб із тяжким ревматичним МС (стадія C) та сприятливою морфологією клапана та менш ніж помірною МР за відсутності тромбозу ЛП, у котрих вперше розвинувся епізод ФП, можна розглянути проведення ЧБК (*IIb, C-LD*) (Rajesh et al., 2015).

Також у симптомних пацієнтів (II, III або IV ФК за NYHA) із ревматичним МС та площею мітрального клапана >1,5 см², в яких є ознаки гемодинамічно значимого ревматичного МС на основі тиску в легеневій артерії >25 мм рт. ст. або за градієнту мітрального клапана >15 мм рт. ст. під час навантаження, можна розглянути ЧБК (*IIb, C-LD*) (Iung et al., 2018). У хворих на тяжкий ревматичний МС (стадія D) із виразними симптомами (III або IV ФК за NYHA), що мають неоптимальну анатомію клапана, не є кандидатами для оперативного втручання або мають високий хірургічний ризик, ЧБК є ймовірним розумним вибором (*IIb, B-NR*) (Manjunath et al., 2011).

Мітральна регургітація

Гостра мітральна регургітація (МР) може бути викликана порушенням роботи апарату мітрального клапана. Гостре перевантаження об'ємом ЛШ та ЛП призводить до застою у легенях і низького серцевого викиду. Діагностика наявності та етіології гострої МР разом із невідкладним втручанням можуть запобігти фатальним наслідкам.

Терапія вазодилататорами покращує гемодинамічну компенсацію при гострій МР. У симптомних або безсимптомних пацієнтів із тяжкою первинною МР та систолічною дисфункцією ЛШ (стадії C2 і D), в яких операція неможлива або має бути відкладена, рекомендоване проведення оптимального лікування для контролю систолічної дисфункції відповідно до рекомендацій (*IIa, B-NR*) (Ahmed et al., 2012).

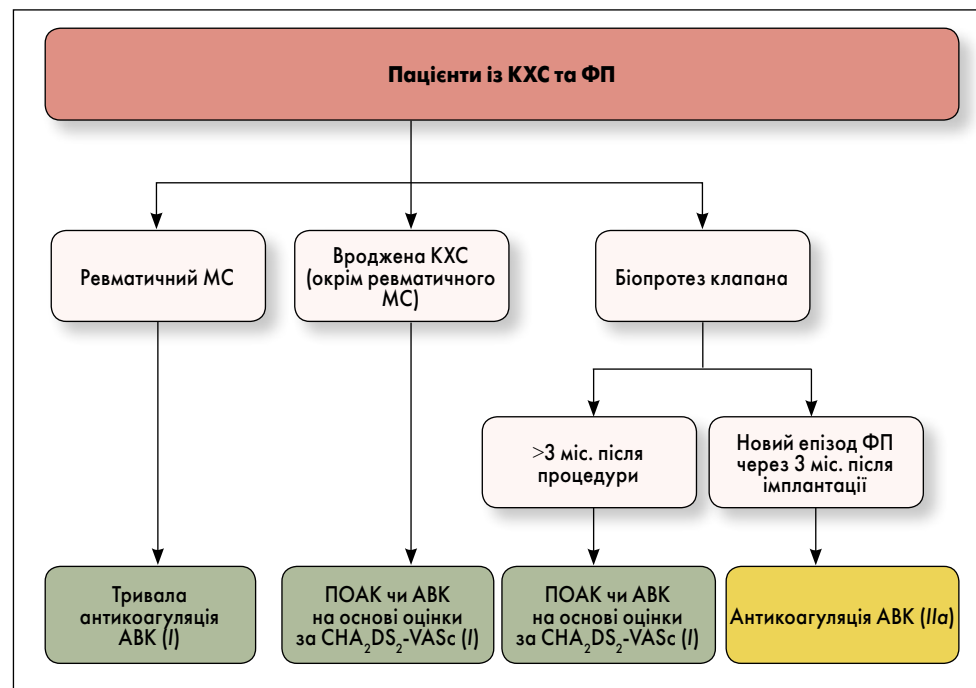


Рис. 1. Аспекти антикоагулянтної терапії у хворих на КХС

Безсимптомним хворим на первинну МР із нормальною систолічною функцією ЛШ (стадії В і С1), які є нормотензивними, терапія вазодилататорами не показана (*III: переваги відсутні, B-NR*) (Varadarajan et al., 2008).

Симптомним пацієнтам із тяжкою первинною МР (стадія D) рекомендоване втручання на мітральному клапані незалежно від систолічної функції ЛШ (*I, B-NR*) (Gillinov et al., 2010). Окрім того, таку операцію слід провести у безсимптомних осіб із виразною первинною МР та систолічною дисфункцією ЛШ (стадія С2) (*I, B-NR*) (Tribouillo et al., 2009; Enriquez-Sarano et al., 2005). Хворим на тяжку первинну МР, яким показане хірургічне втручання, рекомендовано реконструкцію, а не заміну мітрального клапана, якщо анатомічною причиною МР є дегенеративне захворювання, а також у разі можливого успішного, довгострокового результату процедури (*I, B-NR*) (Lazam et al., 2017; Suri et al., 2016).

У безсимптомних пацієнтів із виразною первинною МР та нормальною систолічною функцією ЛШ (стадія С1) відновлення мітрального клапана є розумним вибором, якщо ймовірність успішних і довготривалих наслідків процедури без залишкової МР становить >95% із очікуваним рівнем смертності <1% (*Ia, B-NR*) (Kang et al., 2009). У безсимптомних хворих на тяжку первинну МР із нормальною систолічною функцією ЛШ (стадія С1), але прогресувальним збільшенням розміру ЛШ або зменшенням ФВ операцію на мітральному клапані можна розглянути незалежно від ймовірності її успішного та довгострокового результату (*Ib, C-LD*) (Tribouillo et al., 2011).

В осіб із виразними симптомами (III чи IV ФК за NYHA) із первинною тяжкою МР та високим хірургічним ризиком доцільна транскатетерна пластика від краю до краю (TEER), якщо анатомія мітрального клапана є сприятливою, а очікувана тривалість життя пацієнта становить принаймні один рік (*Ia, B-NR*) (Feldman et al., 2015). У симптомних пацієнтів із тяжкою первинною МР, пов'язаною з ревматичним ураженням клапана, реконструкцію мітрального клапана можна розглянути за наявності показань для хірургічного лікування та ймовірності його довготривалого й успішного результату (*Ib, B-NR*) (Dillon et al., 2015).

Хронічна вторинна мітральна регургітація

МР асоційована із тяжкою дисфункцією ЛШ, спричиненою ішемічною хворобою серця (ішемічна хронічна вторинна МР) або ідіопатичним ураженням міокарда (неішемічна хронічна вторинна МР). Хворим на тяжку вторинну МР та СН зі зниженою ФВ ЛШ слід призначити оптимальну терапію відповідно до рекомендацій. Пацієнти із хронічною тяжкою вторинною МР (стадії С і D) і СН зі зниженою ФВ ЛШ повинні отримувати стандартне лікування, що включає іАПФ, БРА, β-блокатори, антагоністи альдостерону та/або сакубітріл/валсартан, а також бівентрикулярну стимуляцію (*I, A*) (Kang et al., 2019; Mullens, Martens, 2019).

В осіб із хронічною виразною вторинною МР, пов'язаною із систолічною дисфункцією ЛШ, та стійкими симптомами хронічної СН (II, III або IV ФК за NYHA), які отримують оптимальну

терапію із приводу СН (стадія D), TEER є розумним вибором у категорії хворих із відповідною анатомією, ФВ ЛШ 20-50% і систолічним тиском у легеневої артерії >70 мм рт. ст. (*Ia, B-NR*) (Ailawadi et al., 2019).

У пацієнтів із хронічною тяжкою вторинною МР через дилатацію кільця передсердя зі збереженою систолічною функцією ЛШ, які мають виразні стійкі симптоми (III або IV ФК за NYHA), незважаючи на терапію СН та асоційованої ФП чи інших супутніх захворювань (стадія D), можна розглянути операцію на мітральному клапані (*Ib, B-NR*) (Rankin et al., 2018). В осіб із хронічною тяжкою вторинною МР, пов'язаною із систолічною дисфункцією ЛШ, які мають стійкі виразні симптоми (III або IV ФК за NYHA) на тлі оптимальної терапії СН (стадія D), втручання на мітральному клапані є ймовірно доцільним (*Ib, B-R*) (Rossi et al., 2011; Goldstein et al., 2016).

Трикуспідальна регургітація

У пацієнтів з анатомічно нормальними клапанами на ТТЕ зазвичай виявляється трикуспідальна регургітація (ТР) легкого ступеня без фізіологічних наслідків. Однак суттєва ТР або її погіршення пов'язані з поганими довгостроковими результатами. Первинні порушення трикуспідального апарату, які можуть призвести до більш значущих ступенів ТР, включають ревматичні захворювання, інфекційний ендокардит, вроджені захворювання (хвороба Ебштейна), міксоматозні зміни тощо.

Діуретична терапія ефективна при системному застої у пацієнтів із тяжкою симптоматичною ТР. В осіб із вторинною ТР лікування основної первинної причини здатне зменшити тяжкість ТР. Діуретики можуть бути корисними для хворих з ознаками та симптомами правобічної СН, пов'язаної з тяжкою ТР (*Ia, C-EO*) (стадії С і D). У пацієнтів з ознаками та симптомами правобічної СН, асоційованої з виразною вторинною ТР (стадії С і D), можуть мати переваги методи лікування основної причини СН: наприклад, легеневі вазодилататори

для зниження підвищеного тиску в легеневій артерії, терапія СН зі зниженою ФВ ЛШ або препарати для контролю ритму при ФП (*Ia, C-EO*) (Antonioni et al., 2013; McLaughlin et al., 2009).

Хворим на тяжку ТР (стадії С і D), які перенесли операцію на мітральному клапані, рекомендоване втручання на тристулковому клапані (*I, B-NR*) (Benedetto et al., 2012). У пацієнтів із прогресувальною ТР (стадія В), які перенесли операцію на мітральному клапані, втручання на трикуспідальному може бути корисним у контексті дилатації тристулкового кільця або раніше виявлених ознак і симптомів правобічної СН (*Ia, B-NR*) (Yilmaz et al., 2011). В осіб з ознаками й симптомами правобічної СН та тяжкої первинної ТР (стадія D) ізольована операція на тристулковому клапані, ймовірно, має переваги для зменшення симптомів та повторних госпіталізацій (*Ia, B-NR*) (Messika-Zeitoun et al., 2004). У безсимптомних пацієнтів із тяжкою первинною ТР (стадія С) та прогресувальною дилатацією ПШ або систолічною дисфункцією доцільно розглянути можливість ізольованої операції на тристулковому клапані (*Ib, C-LD*) (Kim et al., 2009; Mangoni et al., 2001).

Протезування клапанів

На клінічний перебіг пацієнтів із протезами клапанів серця або реконструкцією власних клапанів впливає декілька факторів, зокрема функція шлуночків, ФП, легенева гіпертензія та ішемічна хвороба серця, а також розвиток ускладнень, пов'язаних із клапанами. Антитромботична терапія після імплантації протезного клапана забезпечує запобігання тромбозу клапана/стулок та зниження частоти тромбоемболічних подій. Використання будь-якої стратегії має бути збалансоване з урахуванням ризику кровотечі.

Пацієнтам із механічним протезом клапана рекомендовано антикоагулянтну терапію АВК (*I, A*) (Eikelboom et al., 2013). Хворим із протезуванням жовчовивідних шляхів або ПАК поточного покоління з однією вихідною стійкою, що утримує диск, і відсутністю факторів ризику

тромбоемболії слід призначати антикоагуляцію АВК для досягнення МНВ 2,5 (*I, B-NR*) (Torella et al., 2010; Hering et al., 2005). Особам із ПАК та додатковими чинниками ризику тромбоемболії (як-то ФП, попередня тромбоемболія, дисфункція ЛШ, стан гіперкоагуляції) або протезом більш старшого покоління показано антикоагулянтну терапію АВК для досягнення МНВ 3,0 (*I, B-NR*) (Whitlock et al., 2012). Пацієнтам із механічною заміною мітрального клапана також рекомендовано антикоагуляцію АВК для досягнення МНВ 3,0 (*I, B-NR*) (Pruefe et al., 2001).

Особам із біопротезом TAVI доцільно призначити ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75-100 мг/добу за відсутності інших показань для застосування пероральних антикоагулянтів (*Ia, B-R*) (Zuo et al., 2019; Maes et al., 2019). Для всіх пацієнтів із біопротезуванням аортального або заміною мітрального клапана АСК по 75-100 мг/добу також є доцільною за відсутності інших показань для приймання пероральних антикоагулянтів (*Ia, B-NR*) (Colli et al., 2007). Для цієї групи хворих, які мають низький ризик кровотечі, розумним вибором буде АВК для досягнення МНВ 2,5 протягом щонайменше трьох місяців, після хірургічного втручання — шести місяців (*Ia, B-NR*) (Chakravarty et al., 2019). В осіб із механічним ПАК або заміною мітрального клапана, які лікуються за допомогою АВК і мають показання для антитромбоцитарної терапії, можна розглянути питання про додавання АСК від 75 до 100 мг/добу, коли ризик кровотечі низький (*Ib, B-R*) (Massel, Little, 2013).

Для пацієнтів із біопротезуванням TAVI, які мають низький ризик кровотечі, подвійна антитромбоцитарна терапія 75-100 мг АСК і 75 мг клопидогрелю може бути доцільною протягом 3-6 місяців після імплантації клапана (*Ib, B-NR*) (Ussia et al., 2011). Окрім того, в цій категорії хворих розумним вибором може бути антикоагуляція АВК для досягнення МНВ 2,5 упродовж щонайменше трьох місяців після імплантації клапана (*Ib, B-NR*) (Jose et al., 2017; Jochheim et al., 2019).

Особам із біопротезуванням TAVI лікування низькими дозами ривароксабану (10 мг/добу) + АСК (75-100 мг) протипоказане за відсутності інших показань для застосування пероральних антикоагулянтів (*III: завдає шкоди, B-R*) (Dangas et al., 2020). Пацієнтам із механічним протезом клапана антикоагулянтна терапія прямим інгібітором тромбіну дабігатраном протипоказана (*III: завдає шкоди, B-R*) (Eikelboom et al., 2013).

У пацієнтів із механічним клапаном, в яких розвинулися емболічні події, важливо оцінити адекватність антикоагулянтної терапії АВК, задокументувати час, проведений у терапевтичному діапазоні, виключити наявність інфекційного ендокардиту, виконати скринінг на вперше виниклий епізод ФП тощо. Тромбоемболія у реципієнтів біопротезу серцевого клапана також має викликати підозру щодо інфекційного ендокардиту або нового епізоду ФП. При інтенсифікації антитромботичної терапії завжди слід враховувати індивідуальний ризик кровотечі у пацієнта (рис. 2).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.ahajournals.org

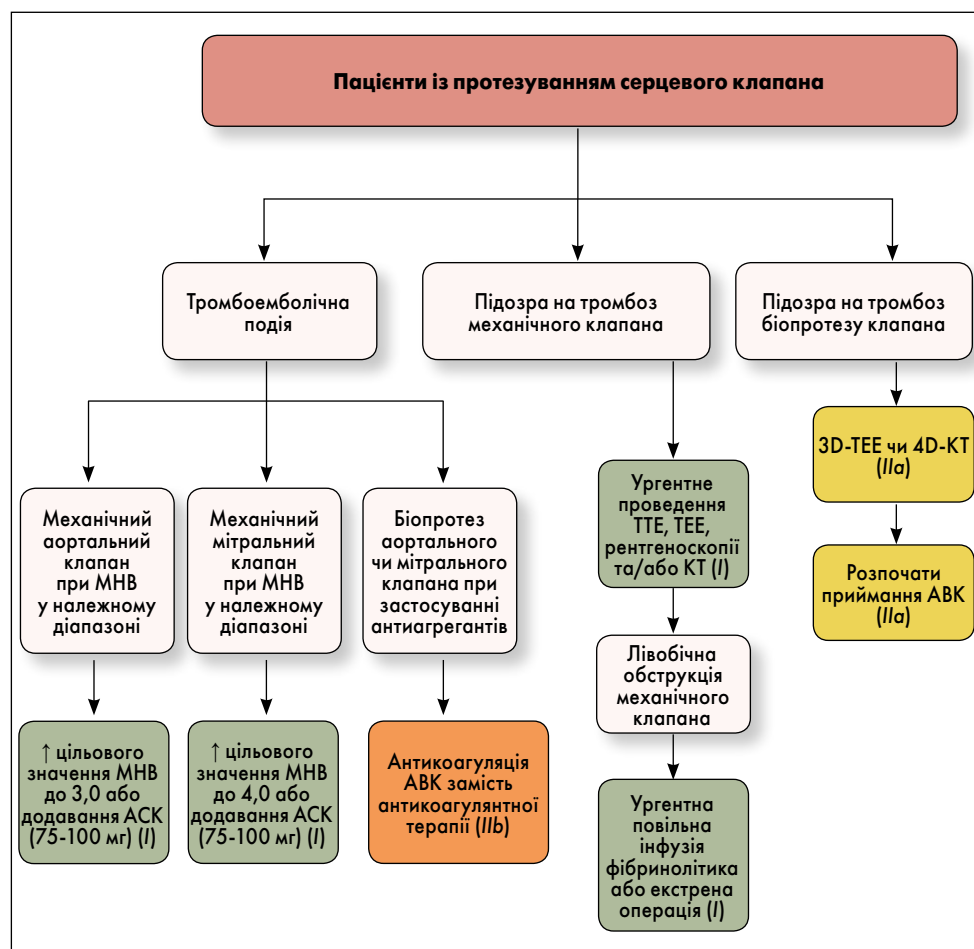


Рис. 2. Ведення пацієнтів з емболічними подіями та тромбозом клапана

Артеріальна гіпертензія та порушення сну: клінічна феноменологія

Сон – це найефективніша дія, яку ми можемо виконувати щодня для регулювання роботи нашого мозку й тіла
Меттью Волкер

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем у всьому світі. Це зумовлено як високою поширеністю АГ у популяції, так і тим, що вона є найважливішим чинником ризику основних серцево-судинних захворювань (ССЗ) – інсульту й інфаркту міокарда, які пов'язані з високою смертністю. Також відомо, що поєднання генетичної схильності з факторами серцево-судинного (СС) ризику, як-то куріння, психоемоційний стрес, надмірне вживання алкоголю та кухонної солі, абдомінальне ожиріння і гіподинамія, спричиняє розвиток АГ. Серед чинників ризику АГ останніми роками велике значення надають різноманітним порушенням сну – інсомніям.

Поширеність АГ та інсомнія як фактор ризику її розвитку

Згідно з останніми даними, поширеність АГ становить 43,4% [10]. При цьому, незважаючи на простоту й доступність лікування, ефективного контролю АТ досягають лише 14,4% чоловіків та 30,9% жінок [1]. Одна із причин полягає в тому, що етіологія та патогенетичні механізми АГ досі залишаються остаточно невивченими. Мультифакторіальність АГ зумовлена складними механізмами взаємодії чинників зовнішнього середовища та генотипу індивідуума, що визначає функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової, калікреїн-кінінової та симпатoadреналової систем, вазодилатувальну функцію ендотелію тощо.

Не викликає сумнівів той факт, що сон має фундаментальні властивості підтримувати функціонування багатьох систем і процесів, особливо при станах, пов'язаних зі старінням. Своєю чергою виразні розлади сну асоційовані зі збільшенням смертності від різних причин. Інсомнія – клінічний синдром, який характеризується скаргами на проблеми з нічним сном (труднощі ініціації, підтримання сну або пробудження раніше бажаного часу) та асоційовані з цим порушення в період денного неспання, що виникають навіть тоді, коли часу й умов для сну достатньо [8].

АГ і порушення сну: аспекти взаємозв'язку за даними досліджень

За даними епідеміологічних досліджень, частота інсомнії у пацієнтів з АГ становить 19-48% [32, 48, 49, 53]. У хворих на АГ, як і в популяції загалом цей показник вищий у жінок та представників старших вікових груп [49]. З іншого боку, АГ в осіб з інсомнією зустрічається у 21-50% випадків, тоді як у пацієнтів без інсомнії – в 11-42% [15, 55, 59].

Відсутність нормального зниження артеріального тиску (АТ) у період сну асоційована із більшою імовірністю цереброваскулярних/коронарних подій та смерті як у пацієнтів з АГ, так і в осіб із нормальним АТ [46]. Слід зазначити, що підвищений рівень АТ за період сну ($\geq 120/70$ мм рт. ст.) вважають потужнішим предиктором розвитку ускладнень (інсульту та інфаркту міокарда), ніж АТ під час неспання [21, 27]. Навіть у хворих, в яких на тлі приймання антигіпертензивних препаратів було досягнуто цільових показників АТ за даними рутинного вимірювання та нормалізовано АТ у період неспання, рівень систолічного АТ (САТ) ≥ 122 мм рт. ст. під час сну асоціювався зі статистично достовірно вищим ризиком розвитку інсульту [20].

Відомо, що у нічний час цифри АТ значно нижчі порівняно з періодом неспання, що зумовлено регульованим впливом мелатоніну. Існує безліч клінічних випробувань, в яких доведено антигіпертензивний ефект мелатоніну при початковому рівні АТ [3, 4]. Проте той факт, що спадкова схильність до недостатньої продукції мелатоніну є одним із чинників, який спричиняє підвищення АТ, не є доведеним. Було проведено велику кількість досліджень, в яких вивчали вплив низької якості сну на підвищення рівня як нічного, так і денного АТ. Підтверджено, що корекція порушень сну при АГ мелатоніном сприяла поліпшенню сну і зниженню АТ [2, 5].

R. Robillard et al. (2011) виявили, що порушення сну призводить до підвищення як САТ, так і діастолічного АТ (ДАТ) у нормотензивних пацієнтів. Це дозволило дійти висновків, що відсутність сну змінює механізми регуляції АТ та збільшує імовірність розвитку АГ у здорових осіб із нормальними показниками АТ [50].

У дослідженні M. Jonas et al. (2013) описаний прямий зв'язок між відсутністю адекватного зниження АТ під час сну та зниженням секреції мелатоніну. Грунтуючись на отриманих результатах, автори зазначили, що мелатонін відіграє важливу роль у регулюванні добових ритмів АТ у хворих на АГ [31]. Така дія мелатоніну корелює із його здатністю знижувати секрецію гонадотропінів і гормонів аденогіпофіза, збільшуючи в середньому мозку й гіпоталамусі вміст γ -аміномасляної кислоти та серотоніну, що приводить до нормалізації циркадних ритмів, біологічної зміни сну і неспання [10].

Вплив мелатоніну на регуляцію добового ритму АТ показаний у невеликому дослідженні E. Grossman et al. (2016), що включало 38 хворих, які отримували антигіпертензивну терапію, але мали підвищений АТ під час сну. Було сформовано дві групи:

- пацієнти основної групи перед сном отримували мелатонін з уповільненим вивільненням;
- пацієнти контрольної групи отримували плацебо.

Після завершення дослідження було встановлено достовірне зниження АТ під час сну в основній групі: САТ – з 136 ± 9 до 130 ± 10 мм рт. ст. ($p=0,011$) і ДАТ – з 72 ± 11 до 69 ± 9 мм рт. ст. ($p=0,01$). У контрольній групі рівень нічного АТ не змінився [26].

P. Lemoine et al. (2012) унаслідок вивчення даних 791 пацієнта віком від 18 до 80 років виявили здатність мелатоніну зменшувати період засинання та збільшувати загальну тривалість сну. Ці ефекти були виразнішими в осіб після 55 років та, зокрема, посилювалися протягом шести місяців використання мелатоніну. Також відзначено ефективність і безпеку мелатоніну при його спільному застосуванні з гіпотензивними, цукрознижувальними та протизапальними препаратами, особливо у хворих середнього і похилого віку, що страждають на АГ [37].

На додаток, цікавими є результати російського дослідження, відповідно до яких у літніх хворих на АГ з інсомнією, що приймали антигіпертензивні засоби, у п'ять разів частіше порівняно з пацієнтами з АГ без інсомнії зберігався підвищений нічний АТ [7]. Ці висновки дозволяють припустити, що наявність інсомнії є однією із причин неефективності антигіпертензивної терапії. Однак автори виявили, що у літніх хворих на АГ із підвищеним АТ під час сну (за даними добового моніторування АТ) корекція порушень сну зопіклоном підвищує ефективність антигіпертензивного лікування – зумовлює статистично достовірне зниження САТ і ДАТ у періоди сну та неспання.

За даними метааналізу 17 різних досліджень A. Brzezinski et al. (2015) дійшли висновку, що мелатонін у пацієнтів похилого віку ефективний як препарат для нормалізації якості сну та сприяє зниженню часу засинання. Зокрема, відзначений його позитивний ефект на нічну АГ [18]. Це має велике значення на тлі фактів, отриманих T. Ohkubo et al. (2010), які свідчать, що якщо ступінь зниження АТ під час сну становить лише 5%, ризик СС-смерті зростає приблизно на 20%.

В ірландському дослідженні, яке тривало вісім років, взяли участь понад 5 тис. пацієнтів з АГ [47]. Автори зазначили, що підвищення нічного АТ на 10 мм рт. ст. призводить до таких негативних наслідків, як:

- збільшення летальності на 21%;
- частіше виникнення СС-ускладнень.

Таким чином, зниження АТ під час сну знижує ризик розвитку та прогресування СС-подій.

Окрім того, слід зауважити, що багатьох науковців зацікавив наявний зв'язок між тривалістю сну та ризиком



С.М. Стаднік

виникнення і прогресування АГ. Так, J. Fernandez-Mendoza et al. (2012) продемонстрували залежність інсомнії від підвищеного ризику АГ, асоційованої з укороченням періоду сну до менш ніж 6 год [14]. Своєю чергою D.J. Gottlieb et al. (2006) у дослідженні Sleep Heart Health Study за участю осіб віком від 45 до 69 років виявили кореляцію між тривалістю сну та появою АГ. Встановлено, що короткий період сну спричиняє виникнення АГ порівняно з особами, які сплять 7-8 год на добу.

Висока частота розвитку АГ протягом 8-10 років спостерігалася також у дослідженні Korean National Health and Nutrition survey, учасники якого спали менш ніж 5 год. Було виявлено зв'язок віку і статі з тривалістю сну та АГ. Зокрема, кореляція між обмеженням сну і частотою АГ більшою мірою мала місце у жінок 60-86 років [25].

Вивченням подібної проблеми займалися також D. Yadav et al. (2017). Науковці виконали дослідження (2005-2011), що включало 1715 осіб без АГ. На початковому етапі та під час наступного спостереження учасники проходили всебічне медичне обстеження. Тривалість сну оцінювали за допомогою опитувальника, згідно з результатами якого всі суб'єкти були розподілені на чотири групи залежно від тривалості сну:

- I група – сон тривав менш ніж 6 год;
- II група – тривалість сну становила від 6 до 7,9 год;
- III група – тривалість сну була від 8 до 9,9 год;
- IV група – період сну становив 10 год або більше.

Було встановлено, що особи із тривалістю сну менш ніж 6 год схильні до високого ризику АГ, при цьому АГ виникала приблизно через 2,6 року. Своєю чергою, якщо сон становив від 8 до 9,9 год та понад 10 год, підвищення АТ не реєструвалося [60].

Згідно з результатами метааналізу поперечних досліджень за участю великої кількості пацієнтів, опублікованими G. Seravalle et al. (2018), короткий за тривалістю сон частіше викликає АГ та інші ССЗ [54]. На додачу, C.J. Bathgate et al. (2018) за підсумками дворічного спостереження дійшли висновку, що зв'язок між підвищеним АТ або АГ 1-ї та 2-ї ст. потужніший у пацієнтів із коротким сном. Автори запропонували включити інсомнію до основного переліку чинників ризику розвитку АГ [27].

A. Vgontzas et al. (2009) вивчали дані 1741 пацієнта, розподіливши їх на три групи за тривалістю сну (6 год, 5-6 год та <5 год). Автори дійшли висновку, що високий ризик виникнення АГ мали особи, які спали менш ніж 5 год, середній ризик – за тривалості сну сну 5-6 год [57].

C.W. Kim et al. (2018) спостерігали за 106 385 пацієнтами, які на момент включення у дослідження не мали АГ та інших ССЗ. За результатами моніторингу були отримані такі дані:

1. Зафіксовано 4750 випадків АГ.
2. Зниження тривалості сну асоціювалося з підвищеним ризиком АГ протягом наступних 2,4 року.
3. Серед пацієнтів, які мали підвищений ризик АГ, було більше жінок, ніж чоловіків.

Автори дійшли висновку, що жінки із коротким за тривалістю сном (менш ніж 7 год) більшою мірою схильні до ризику розвитку АГ протягом подальшого спостереження [35].

У низці досліджень показано, що депресія нерідко є коморбідною з інсомнією, і таке поєднання значно підвищує ризик ССЗ, зокрема АГ. Вельми переконливими видаються результати роботи J.E. Gangwisch et al. (2010), в якій вивчено можливий вплив депресії та інсомнії на ризик виникнення АГ. Інсомнія та коротка тривалість сну були основними симптомами депресії, що спричиняли розвиток АГ і підвищували ризик ССЗ загалом. У всіх пацієнтів середнього віку, які страждали на депресію і мали коротку тривалість сну та інсомнію, частота АГ була на 44% вищою. Автори дійшли висновку, що лікування проблем зі сном у середньому віці за наявності депресії може знизити ризик розвитку АГ та СС-ускладнень [24].

У дослідженні Hiroshima Sleep and Healthcare study частота приймання снодійних препаратів (хоча б однієї таблетки за останній місяць) у 5099 хворих на АГ була статистично достовірно вищою, ніж у 6126 пацієнтів із нормальним АТ – 19 та 12% відповідно ($p < 0,001$), зокрема у підгрупі <65 років (6,9 і 4% відповідно) [51]. Незважаючи на очевидність тісного зв'язку між порушеннями сну та рівнем АТ у період сну, лише в поодиноких роботах у пацієнтів з інсомнією проводили добове моніторування АТ [36].

P.A. Lanfranchi et al. (2009) виявили, що у пацієнтів із нормальним рівнем АТ та хронічною інсомнією ($n=13$) рівень САТ під час сну вищий, а також зменшується різниця між САТ у періоді неспання і сну порівняно зі здоровими особами без хронічної інсомнії ($n=13$), зіставленими за статтю та віком [36]. На думку авторів, зростання САТ та менше його зниження під час сну порівняно з періодом неспання пов'язані з підвищеною кірковою активністю за даними електроенцефалографії.

Оскільки сон є важливою гомеостатичною функцією організму, включно з переважним впливом на стресову та прозапальну системи, інсомнія і недостатній сон асоційовані з активацією симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, а також процесів запалення [41, 42]. У межах дослідження експериментальна депривація сну зумовлювала появу добового профілю АТ non-dipper та підвищення АТ протягом дня [52]. Крім того, тривожні розлади, які часто поєднуються з порушеннями сну, також асоційовані з підвищеними рівнями АТ [34, 44].

Тривожні й депресивні розлади мають місце у 40% пацієнтів з інсомнією [23, 45]. У 76% осіб з АГ також виявляють різні психічні порушення, серед яких [11]:

- тривожні розлади – 48,1%;
- депресія – 45,6%;
- астенія – 45%;
- фобічні порушення – 15%;
- іпохондричні порушення – 5%.

Інсомнія відіграє важливу роль в активації запальних процесів, які призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції та дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Це є ще одним імовірним механізмом зв'язку між порушеннями сну, АГ та підвищенням ризику СС-ускладнень, зокрема інсульту [30, 43].

Інсомнія із короткою тривалістю сну збільшує імовірність виникнення АГ [22, 58]. У метааналізі Q. Wang et al. (2012), до якого було включено шість проспективних ($n=9959$) та 17 крос-секційних ($n=105\,432$) досліджень, коротка тривалість сну (4-7 год) була пов'язана з підвищеним ризиком АГ серед пацієнтів, молодших за 65 років (відносний ризик – 1,33; 95% довірчий інтервал – 1,11-1,61; $p < 0,002$) [58]. Ці дані були підтверджені також у наступному метааналізі проспективних когортних досліджень L.M.Y. Zheng et al. [61].

Для визначення якості сну в пацієнтів з інсомнією найчастіше застосовують пітсбурзький індекс якості сну (PSQI), який демонструє високий рівень внутрішньої узгодженості ($r=0,83$) та високу надійність при повторному тестуванні ($r=0,85$) [19]. У низці азіатських та європейських досліджень показано, що погана якість сну асоційована з вищим відносним ризиком розвитку АГ, а також зростанням рівня САТ і ДАТ [17, 33, 39, 40].

R.Q. Liu et al. вивчали дані 9404 осіб віком від 20 до 93 років (репрезентативна вибірка населення Китаю) [39]. Порушенням сну вважали >6 балів за шкалою PSQI. Були отримані такі результати:

1. Розлади сну траплялися у 25,5% чоловіків і 27,2% жінок.
2. У пацієнтів з АГ порівняно з особами із нормальним АТ було виявлено вищий загальний показник за PSQI, а також більшу кількість балів за всіма субшкалами.

3. Загальна оцінка згідно з PSQI асоціювалася із підвищеним рівнем АТ.

Також у кількох роботах показано, що в пацієнтів із non-dipper-типом добового профілю АТ загальний бал за PSQI вищий порівняно з такими із dipper-типом [29, 56]. У дослідженні M.L. Bruno et al. (2013) за участю 222 пацієнтів з АГ (середній вік – $56,6 \pm 12,5$ років) погану якість сну (>5 балів за PSQI) було виявлено у 38,2%, частіше – у жінок із резистентною АГ, ніж без неї (70,6 і 40,2% відповідно; $p=0,02$) [17].

Непрямим підтвердженням наявності зв'язку між АГ та інсомнією є факт зниження АТ на тлі лікування снодійними препаратами. Так, у подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження Y. Li et al. увійшли 402 пацієнти з АГ та інсомнією [38]. Учасники були рандомізовані на дві групи: 202 (середній вік – 60,2 року, середня тривалість АГ – 11,5 років) отримували естазол та 200 (середній вік – 53,9 року, середня тривалість АГ – 10,7 року) – плацебо. У хворих на АГ, які приймали естазол, рівні офісного САТ і ДАТ статистично достовірно знижувалися вже з 2-го тижня терапії ($p < 0,001$).

У поодиноких дослідженнях наголошується, що низка гіпотензивних препаратів можуть несприятливо впливати на якість сну. Так, у пацієнтів з АГ було зафіксовано побічні ефекти на тлі застосування β -блокаторів – швидко стомлюваність, безсоння, депресію.

Також на сьогодні доступні дані щодо впливу серцево-судинних засобів, особливо антигіпертензивних, на функцію сну та неспання [12, 13]. Зокрема, порушення сну дещо частіше відбувається на тлі приймання ліпофільних (наприклад, пропранололу), ніж гідрофільних (приміром, атенололу) β -блокаторів. Проте ці дані не мають однозначного характеру. Піндолол (що менш ліпофільний, ніж пропранолол) позитивно впливає на структуру сну, своєю чергою атенолол як найбільш гідрофільний β -блокатор показав зниження ефективності сну.

Таким чином, ліпофільність, імовірно, є основним чинником, який визначає вплив вказаних лікарських засобів на ЦНС. Проте значення можуть мати й інші фактори, такі як відносна спорідненість із β - або 5-HT-рецепторами, плазмова концентрація, ступінь мелатонінового пригнічення тощо [6].

На жаль, нині бракує повномасштабних досліджень щодо вивчення впливу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту на функцію сну. Однак у поодиноких роботах продемонстровано, що в пацієнтів, які приймали каптоприл протягом 24 тижнів, відзначалося покращення якості життя та когнітивної функції порівняно з тими, хто отримував метилдопу або пропранолол [16]. За даними невеликої кількості досліджень, присвячених ефекту антагоністів кальцію на функцію сну, виявлене зниження його ефективності на тлі застосування ніфедипіну [28].

Таким чином, ведення пацієнтів з АГ, з одного боку, передбачає необхідність ретельного дотримання рекомендацій щодо контрольованого лікування, а з іншого – урахування чинників, які суттєво впливають на прогноз захворювання. Серед цих факторів велике значення мають інсомнії. Проте досліджень, присвячених детальному вивченню впливу конкретних гіпотензивних препаратів на структуру сну в пацієнтів з АГ, на тепер недостатньо. Відповідно, відсутні клінічні рекомендації, в яких би враховувалися особливості тактики ведення хворих на АГ із виявленою інсомнією.

Висновки

У медичному суспільстві дедалі більшу увагу стали приділяти місцю розладів сну в розвитку АГ. Цьому сприяє накопичений досвід великомасштабних епідеміологічних, крос-секційних та проспективних досліджень, в яких продемонстрований чіткий зв'язок між порушеннями сну та підвищенням ризику АГ. Так, серед хворих на АГ поширеність розладів сну більша, ніж в осіб із нормальним АТ, своєю чергою в пацієнтів з інсомнією частота АГ вища порівняно з такими без інсомнії.

Подібні закономірності виявлено в різних вікових групах, зокрема молодому й середньому віці. Добре відомо, що підвищений АТ та/або недостатнє його зниження в період сну є чинниками ризику розвитку серйозних СС-ускладнень, зокрема інсульту. Водночас неможливо однозначно відповісти на запитання, що саме призводить до виникнення АГ: невелика тривалість сну або недостатній рівень вироблення мелатоніну. Цей фактор потребує подальшого вивчення, а отримані дані будуть вагомим внеском в один із перспективних напрямів у боротьбі з ССЗ.

Значущим аспектом менеджменту пацієнтів із коморбідними АГ і порушеннями сну є вибір медикаментозної терапії. Слід враховувати як можливу синергічну дію антигіпертензивних засобів та препаратів, спрямованих на корекцію розладів сну, так і ймовірність розвитку небажаних явищ: по-перше, стосовно зміни структури та якості сну, а по-друге – щодо гемодинамічних ефектів. При визначенні тактики ведення осіб із порушеннями сну та підвищенням АТ важлива взаємодія фахівців у галузях кардіології та сомнології.

Література

1. Бойцов С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
2. Будневский А.В. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Н.В. Резова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12. – С. 122-126.
3. Будневский А.В. Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Н.В. Филина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 5. – С. 97-101.
4. Будневский А.В. Влияние нарушения сна на течение артериальной гипертонии / А.В. Будневский, Е.С. Дробышева, Р.Е. Токмачев, Н.В. Резова // Лечащий врач. – 2019. – № 7. – С. 28-30.
5. Любшина О.В. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией / О.В. Любшина, М.Ю. Максимова // Терапевт. – 2010. – № 5. – С. 30-41.
6. Манченко Н.В. Влияние гипотензивной терапии на нарушения структуры сна у больных с артериальной гипертензией / Н.В. Манченко, Л.А. Алексанян, О.В. Любшина, А. Л. Верткин, М.В. Вигант // РМЖ. – 2004. – № 7. – С. 456 с.
7. Мартынов А.И. Применение зопиклона для коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых больных с эссенциальной гипертензией и инсомнией / А.И. Мартынов, А.М. Вейн, О.Д. Остроумова // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 11-14.
8. Полуэктов М.Г. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, В.М. Авербух // Неврология и ревматология. – 2016. – № 2. – С. 41-51.
9. Харченко Е.П. Артериальная гипертония: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения / Е.П. Харченко // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 100-104.
10. Чазова И.Е. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2018 г. слово за европейскими экспертами / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 6-10.
11. Юдина Н.В. Психические расстройства на начальных стадиях эссенциальной артериальной гипертензии / Н.В. Юдина, Н.П. Ишутина, Т.В. Раева // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – Т. 1. – С. 70-73.
12. Anderson I.M. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants / I.M. Anderson, B.M. Tomenson // J psychopharmacology. – 1994. – № 4 – P. 249-258.
13. Bardage C. Self-reported side-effects of antihypertensive drugs: an epidemiological study on prevalence and impact on health-state utility / C. Bardage, D.G. Isacson // Blood Press. – 2000. – Vol. 9. – P. 328-334.
14. Bathgate C.J. Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension / C.J. Bathgate, J. Fernandez-Mendoza // Curr Hypertens Rep. – 2018. – Vol. 20, № 6. – С. 52 p.
15. Benbir G. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey / G. Benbir, A.U. Demir, M. Aksu // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2015. – Vol. 69, № 9. – P. 543-552.
16. Bok K.D. Spontaneous blood-pressure variations in hypertension: the effect of antihypertensive therapy and correlations with the incidence of complications / K.D. Bok, W. Kreuzenbeck // In: Gross F. ed. Antihypertensive Therapy: Principles and Practice: An International Symposium, New York, NY: Springer-Verlag. – 1966. – P. 224-241.
17. Bruno R.M. Poor sleep quality and resistant hypertension / R.M. Bruno, L. Palagini, A. Gemignani // Sleep Med. – 2013. – Vol. 14. – P. 1157-1163.
18. Brzezinski A. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis / A. Brzezinski, M.G. Vangel, R.J. Wurtman // Sleep Med. Rev. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 41-50.
19. Buysse D.J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research / D.J. Buysse, C.F. Reynolds, T.H. Monk // Psychiat Res. – 1989. – Vol. 28. – P. 193-213.
20. Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy / E. Dolan, A.V. Stanton, S. Thom // Journal of Hypertension. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 876-885.
21. Fagard R.H. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R.H. Fagard // Hypertension. – 2008. – Vol. 51(1). – P. 55-61.
22. Fernandez-Mendoza J. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension. The Penn State cohort / J. Fernandez-Mendoza, A.N. Vgontzas, D. Liao // Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 929-935.
23. Ford D.E. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders / D.E. Ford, D.B. Kamerow // JAMA. – 1989. – Vol. 262. – P. 1479-1484.
24. Gangwisch J.E. Insomnia and Sleep Duration as Mediators of the Relationship Between Depression and Hypertension Incidence / J.E. Gangwisch, D. Malaspina, K. Posner, L.A. Babiss, S.B. Heymsfield, J.B. Turner, G.K. Zammit, T.G. Pickering // Am J Hypertens. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 62-69.
25. Gottlieb D.J. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study / D.J. Gottlieb, S. Redline, F.J. Nieto // Sleep. – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1009-1014.
26. Grossman E. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Grossman, M. Laudon, N. Zisapel // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 577-584.
27. Hansen T.W. Predictive role of the nighttime blood pressure / T.W. Hansen // Hypertension. – 2011. – Vol. 57(1). – P. 3-10.
28. Hojo Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers / Y. Hojo, S. Noma, T. Ohki, H. Nakajima, Y. Satoh // J. Hum. Hypertens. – 1997. – Vol. 11. – № 10. – P. 665-671.

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників; а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
*Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з еректильною дисфункцією: на що слід звернути увагу?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) та еректильна дисфункція (ЕД) мають спільні фактори ризику, як-то артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемія, метаболічний синдром, куріння тощо, а також загальні опосередковані механізми (ендотеліальна дисфункція, субклінічне запалення, атеросклероз). Ендотеліальна дисфункція є важливим механізмом, що об'єднує ЕД та ССЗ.

За прогнозними оцінками, до 2025 р. 322 млн чоловіків у світі страждатимуть на ЕД. Занепокоєння викликає той факт, що частота її виникнення пов'язана не тільки із хронічними захворюваннями, але також із застосуванням антигіпертензивних препаратів (Hernández-Cerda et al., 2020). З іншого боку, препарати для лікування ЕД можуть чинити вплив на артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів з АГ.

Еректильна дисфункція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Робоча група із сексуальної дисфункції та артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії (ESH) відзначила, що ЕД передуює розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Було запропоновано гіпотезу стосовно різних проявів одного й того ж судинного стану залежно від розміру судин (Viigimaa, 2020). Прояви атеросклеротичного та/або ендотеліального ураження артерій статевго члена можуть передувати відповідним проявам із боку більших артерій. Пацієнти з АГ, які отримують лікування, частіше страждають на сексуальну дисфункцію порівняно з тими, які не контролюють АТ, що передбачає згубну роль гіпотензивної терапії для еректильної функції (Doumas et al., 2006).

Небажані препарати

Найгірший профіль щодо розвитку ЕД мають β-блокатори. В обсерваційному дослідженні DELTA у 1007 пацієнтів з АГ, що отримували β-блокатор протягом не менш ніж шести місяців, поширеність ЕД сягала 71% (Cordero et al., 2010). Цей ефект був виразнішим у β-блокаторів першого та другого покоління порівняно з новітніми представниками цього класу, що володіють судинорозширювальною дією.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, де порівнювали застосування метопрололу та небіволулу в осіб з АГ, спостерігалось погіршення еректильної функції на тлі метопрололу, тоді як у групі небіволулу мало місце поліпшення стану хворих. При цьому скарги на ЕД були менш частими на тлі небіволулу в сексуально активних пацієнтів з ІХС (Gür et al., 2017).

Також ЕД та зниження лібідо можуть викликати антагоністи альдостерону, переважно спіронолактон, що пов'язано з блокуванням андрогенних рецепторів. Натомість еплеренон, що має меншу спорідненість до цих рецепторів, не показав вищої поширеності ЕД порівняно із плацебо (Pitt et al., 2003). У декількох дослідженнях описаний зв'язок тіазидних діуретиків з ЕД. Зокрема, спостерігалася вища частота проблем з ерекцією у пацієнтів, які отримували хлорталідон, ніж плацебо (Hernández-Cerda et al., 2020).

Рекомендовані препарати

Встановлено, що β-блокатор третього покоління небіволулу, який викликає периферичну вазодилатацію, блокує α-адренорецептори та зумовлює викид NO, незалежно та зворотньо пропорційно пов'язаний з ЕД (Cordero et al., 2010). Автори відкритого проспективного дослідження чоловіків з АГ, що отримували β-блокатори першого і другого покоління, виявили поліпшення еректильної функції при переході на небіволулу у 68% пацієнтів (Doumas et al., 2006).

Очікується, що блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) поліпшуватимуть ерекцію статевго члена через їх здатність блокувати судинозвужувальну дію ангіотензину. Відтак, було проведене проспективне дослідження впливу валсартану на сексуальну функцію 3500 чоловіків з АГ. У раніше нелікованих пацієнтів мало місце зниження частоти ЕД на тлі приймання валсартану із 65 до 45%. В учасників, які отримували попереднє лікування іншими антигіпертензивними засобами та перейшли на валсартан, поширеність ЕД знизилася із 75 до 53% (Düsing et al., 2003).

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу та зниження ризику ССЗ

Поява інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) зробила справжню революцію у лікуванні ЕД. Так, ІФДЕ-5 вважаються препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з ЕД завдяки сприятливому профілю ефективності й безпеки (Salonia et al., 2021). На сьогодні існує сім молекул ІФДЕ-5 — аванафіл, лоденафіл, міроденафіл, силденафіл, тадалафіл, уденафіл, варденафіл, чотири з яких (аванафіл, силденафіл, тадалафіл, варденафіл) схвалені ЕМА й FDA для лікування ЕД (Goldstein et al., 2019).

Завдяки судинорозширювальному ефекту зазначеної групи препаратів, пацієнти з АГ можуть отримати користь від комбінованого лікування антигіпертензивними засобами та ІФДЕ-5. Існують щонайменше два аспекти ефективності застосування ІФДЕ-5 та зниження ризику ССЗ:

1. Через наявність ЕД пацієнти скорочують кількість статевих контактів, а як відомо, низьку частоту статевго життя ≤ 1 раз на місяць визначено як незалежний фактор високого ризику ССЗ порівняно з ≥ 2 на тиждень (Hall et al., 2010). Вочевидь, покращання статевго життя сприятиме зниженню ризику ССЗ.

2. Низька прихильність до лікування ССЗ пов'язана із вищим ризиком небажаних подій (Zullig et al. 2017). Своєю чергою лікування за допомогою ІФДЕ-5 асоційоване з поліпшенням комплаєнсу хворих (Hernández-Cerda et al., 2020).

Незважаючи на те, що ІФДЕ-5 зазвичай безпечні у поєднанні з гіпотензивними препаратами, їх супутнє застосування із ріоцигуатом, органічними нітратами або стимуляторами гуанілатциклази може бути протипоказане через ризик гіпотензії. Ця взаємодія пояснюється тим, що фермент ФДЕ-5 виявляється переважно у кровоносних судинах кавернозного тіла, великих судинах та серці. При активації він руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), зменшуючи розслаблення гладких м'язів, тож ІФДЕ-5 знижують деградацію цГМФ та при цьому підвищують його рівень. З іншого боку, вважається, що органічні нітрати збільшують вміст NO, що підвищує концентрацію цГМФ. Коли ж до збільшення продукції NO додається знижена деградація цГМФ, виникає підвищена гіпотензивна відповідь.

Друге покоління ІФДЕ-5: переваги аванафілу

Аванафіл — представник ІФДЕ-5 другого покоління, найважливішою характеристикою якого порівняно із препаратами першого покоління є висока селективність до ФДЕ-5 завдяки унікальній хімічній структурі на основі діамінопіримідину. Ця властивість позитивно позначається на профілі безпеки аванафілу (Camera et al., 2020).

За даними метааналізу (1379 і 605 пацієнтів груп активного лікування та плацебо відповідно), аванафіл утричі перевищував плацебо стосовно успішного статевго акту, при цьому не спостерігалось різниці між аванафілом у дозах 100 і 200 мг та плацебо щодо частоти тяжких побічних ефектів. Також аванафіл мав зіставну ефективність, але нижчу частоту побічних ефектів порівняно з ІФДЕ-5 першого покоління (Corona et al., 2016).

Систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (n=3709) показав, що аванафіл (особливо у дозі 200 мг) може бути препаратом вибору для лікування ЕД. При цьому було відзначено відносно легкий ступінь небажаних явищ (Li et al., 2019).

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ефективності й безпеки застосування аванафілу протягом 12 тижнів 198 чоловіків з ЕД були випадковим чином розділені на три групи:

- застосування аванафілу в дозі 100 (n=64);
- приймання аванафілу по 200 мг (n=69);
- отримання плацебо перорально (n=65).

Незалежно від дози аванафілу, відповідно до оцінок ІІЕФ від вихідного рівня до 12-го тижня спостерігалось значне поліпшення стану порівняно із плацебо в осіб віком ≥ 40 років. У всіх трьох групах не було зареєстровано значних відмінностей у результатах лабораторних тестів, даних ЕКГ або вимірах АТ, а також серйозних небажаних явищ чи летальних випадків. Таким чином, аванафіл (100 або 200 мг) продемонстрував ефективність та сприятливу переносимість (Jiang et al., 2021).

На додаток, було оцінено ефективність і безпеку аванафілу при зіставленні з силденафілом у пацієнтів після простатектомії (n=160). Через шість місяців лікування учасники обох груп не продемонстрували значної різниці у показниках сексуальної функції, за винятком якості ерекції та сексуальних контактів, які були вищі на тлі використання силденафілу. Натомість небажані явища спостерігалися у 5% пацієнтів групи аванафілу та 20% — силденафілу. Із цих хворих дев'ятеро осіб на силденафілі припинили лікування, тоді як у групі аванафілу — жоден. Загалом аванафіл показав кращий профіль переносимості з нижчою частотою небажаних явищ (Camera et al., 2020).

Також встановлено, що після перорального приймання аванафілу протягом однієї години застосування нітрогліцерину сублінгвально порівняно із силденафілом меншою мірою впливало на АТ та частоту серцевих скорочень (ЧСС). Побічні ефекти, пов'язані з клінічно значущим зниженням систолічного АТ (≥ 30 мм рт. ст.), також зустрічалися рідше на тлі використання аванафілу, ніж силденафілу (15 vs 29%) (Swearingen et al., 2013).

Оцінку гемодинамічних ефектів при спільному застосуванні аванафілу з нітрогліцериним проводили шляхом подвійного сліпого перехресного методу. Загалом 106 здорових чоловіків віком 30-60 років випадковим чином розподілили на групи 200 мг аванафілу, 100 мг силденафілу та плацебо. При використанні за 12 год до нітрогліцерину аванафіл не чинив значного впливу на систолічний АТ або ЧСС. Спільне застосування аванафілу та нітрогліцерину порівняно з силденафілом асоціювалось із меншими змінами систолічного АТ та ЧСС, коротшою тривалістю взаємодії та нижчою частотою епізодів гіпотензії.

Таким чином, аванафіл може бути оптимальним методом лікування ЕД для хворих, які приймають нітрати (Nehra et al., 2006).

Коментар експерта



Завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Дмитро Дмитрович Іванов зауважив, що ЕД є доволі частою додатковою скаргою в пацієнтів з АГ, зокрема, у знервованих чоловіків-холериків, про яку далеко не кожен наважується одразу повідомити лікарів. Але цей делікатний момент важливо з'ясувати ще до призначення антигіпертензивної терапії. Адже надалі буде досить важко зрозуміти — чи ЕД виникла у пацієнта до початку АГ, чи на тлі підвищеного АТ, чи під час гіпотензивного лікування.

Доступні наразі дані свідчать про різні ефекти антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію: діуретики і β-блокатори мають гірший профіль, а БРА та небіволулу — кращий.

У 2020 р. мною і колегами було розпочате ініціативне дослідження КАЯК з метою вивчити вплив аванафілу (препарату Аваналав) на якість життя осіб з АГ. Пацієнти отримували антигіпертензивні препарати у комбінації з аванафілом або без нього незалежно від сексуальних планів. Аваналав включали до схеми терапії на початку гіпотензивного

лікування або додавали при переході на потужніші антигіпертензивні засоби. Аваналав призначали за наступною схемою: 50 мг тричі на тиждень незалежно від того, чи планувався сексуальний контакт, або 100 мг двічі на тиждень.

За отриманими результатами, крім підтвердження ефективності препарату Аваналав за основним показанням, також спостерігалось зниження систолічного АТ на 4 мм рт. ст. та діастолічного АТ — на 2 мм рт. ст. Разом із тим у пацієнтів було відзначено позитивний вплив на прихильність до антигіпертензивної терапії та якість життя порівняно із тими, хто отримував лікування АГ без протекції аванафілу.

Предметом дискусії залишається питання: що більше вплинуло на позитивний результат — фізична активність під час сексуального контакту або безпосередньо ефект зниження АТ за рахунок периферичної вазодилатації? Цілком імовірно, що вплив чинили обидва зазначені фактори. Регулярна статева активність, бажання її здійснювати, а також можливість для реалізації потягу завдяки доступності Аваналаву певною мірою сприяли успіху лікування.

Таким чином, у пацієнтів, які мають АГ та ЕД, застосування комбінації інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й аванафілу забезпечує зниження АТ та належну якість життя.

Амбулаторне моніторування електрокардіограми

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 «Амбулаторне моніторування електрокардіограми» II частини «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску».

Продовження. Початок у № 5 (78), 2021

Показання для холтерівського моніторування ЕКГ

У настановах Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів (АНА/ACC) наведено такі основні показання для холтерівського моніторування ЕКГ (табл. 3) (Crawford et al., 1999):

- оцінка симптомів, які можуть бути пов'язані з порушеннями серцевого ритму та провідності;
- стратифікація ризику в пацієнтів зі структурною хворобою серця без симптомів аритмії;
- визначення ефективності лікування аритмій серця;
- оцінка функції імплантованих пристроїв;
- діагностика та аналіз ефективності лікування ішемії міокарда.

Найпоширеніше показання для ХМ ЕКГ – наявність симптомів, які часто виникають при аритміях. Такими симптомами є відчуття серцебиття, запаморочення, синкопальні стани, а також періодичне виникнення дискомфорту в грудній клітці, задухи, раптової слабкості. Метод ХМ ЕКГ може мати вирішальне значення в діагностиці порушень автоматизму, збудливості й провідності серця. Він дає змогу визначити загальну кількість надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол та оцінити їх розподіл за певними періодами доби.

Залежно від розподілу частоти виникнення аритмій протягом доби, виділяють денний, нічний (>70% аритмій у певний відрізок часу) і змішаний циркадні типи. У хворих з екстрасистолією змішаний циркадний тип аритмії є високочутливим (100%), хоча й низькоспецифічним (18%) критерієм парасистолії (Макаров та співавт., 1998). У випадках, коли на звичайній ЕКГ фіксуються лише поодинокі екстрасистолі, під час ХМ ЕКГ нерідко виявляють епізоди групових екстрасистол та/або алоритмії, короткі епізоди шлуночкової тахікардії та ранні екстрасистолі типу «R на T». Уточнення градації порушень серцевого ритму

принципово важливе для визначення тактики ведення хворих.

ХМ ЕКГ дозволяє встановити джерело та ймовірний механізм виникнення пароксизмальної тахікардії, кількість епізодів аритмії, тривалість кожного епізоду, динаміку ЧСС протягом пароксизму, а також розподіл аритмічних подій за добу, їх взаємозв'язок зі змінами сегмента ST та клінічними симптомами. Тривалий запис ЕКГ нерідко дозволяє також з'ясувати електрофізіологічні механізми аритмії, в багатьох випадках – відрізнити автоматичні та реципрокні тахікардії. Метод ХМ ЕКГ дає змогу уточнити морфологію шлуночкових порушень ритму і, зокрема, диференціювати епізоди мономорфної шлуночкової тахікардії від тахікардії типу «пірует».

Реєстрація ЕКГ протягом доби є також важливим елементом обстеження осіб із пароксизмальною формою ФП. Згідно з європейськими рекомендаціями, обов'язковим критерієм діагностики ФП є наявність епізодів із відповідними змінами ЕКГ тривалістю ≥ 30 с (Kirchhof et al., 2016). При проведенні ХМ ЕКГ можна встановити кількість та тривалість епізодів аритмії, частоту шлуночкових скорочень під час виникнення пароксизму. Кількість надшлуночкових екстрасистол у пацієнтів із пароксизмальною формою ФП – один із провісників виникнення нових пароксизмів та критерій ефективності антиаритмічної терапії при їх подоланні.

Методом ХМ ЕКГ можна виявити також епізоди погіршення АВ-провідності при брадисистолічному варіанті ФП із паузами між сусідніми шлуночковими скороченнями тривалістю $\geq 2,0-2,5$ с. Інколи спостерігають минулий синдром Фредеріка, із тривалими та приблизно однаковими інтервалами RR при АВ-вузловому або ідіовентрикулярному ритмі на тлі ФП.

При брадиаритміях (брадикардія, АВ-блокади) основною метою ХМ ЕКГ є виявлення періодів найвиразнішого зниження ЧСС і пауз, а також супутніх порушень ритму серця. При ХМ у здорових осіб завжди реєструють паузи за рахунок синусової аритмії. Пауза може закінчуватися появою вислизуючих комплексів/ритмів

або міграції водія ритму. Максимальна тривалість спонтанних пауз у здорових дорослих не повинна бути >2000 мс або більшою за два попередні інтервали RR (Макаров, 2003). Останній критерій є основним при диференціальній діагностиці з СА-блокадою II ступеня 2-го типу.

ХМ – це оптимальний метод діагностики всього симптомокомплексу порушень ритму при синдромі слабкості синусового вузла. Основними його ознаками при ХМ у дорослих є (Moss, Stern, 1997):

- постійна, стійка синусова брадикардія із ЧСС <50/хв та/або відсутність зростання ЧСС понад 90/хв під час фізичних навантажень;
- паузи ритму > 3с в активний період доби внаслідок СА-блокади / зупинки синусового вузла;
- постійні або інтермітентні симптомні періоди вислизуючих ритмів;
- синдром брадитахікардії.

Під час ХМ ЕКГ нерідко виявляють порушення АВ-провідності.

В обстежуваних молодого віку без структурного захворювання серця періодично може виникати АВ-блокада II ступеня 1-го типу, переважно у пасивний період доби. Частою знахідкою в осіб похилого віку є АВ-блокада I ступеня. ХМ ЕКГ дозволяє об'єктивно оцінити динаміку порушень провідності серця в пасивний період доби у пацієнтів з АВ-блокадою I або II ступеня 1-го типу. АВ-блокада II ступеня 2-го типу та субтотальна АВ-блокада завжди розглядаються як ознаки патології, що потребують терапевтичного втручання. Клінічно значущим є виявлення епізодів АВ-блокади II ступеня 2-го типу і повної АВ-блокади. У таких випадках слід звертати увагу на кількість і тривалість пауз між шлуночковими скороченнями.

Так, паузи ритму тривалістю понад 2,5-3 с вважаються загрозливими щодо виникнення нападів Моргані – Адамса – Стокса. Найвиразніші брадиаритмії та паузи ритму при ХМ реєструються вночі, частіше у другу її половину (Pierer, Hammill, 1995). Водночас більше клінічне значення, ймовірно, мають симптомні брадиаритмії, які раптово виникають в активний період доби (Макаров та співавт., 2014).



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

Основними ЕКГ-критеріями прогностично несприятливого перебігу повної АВ-блокади і ризику виникнення синкопе або раптової смерті внаслідок нападів Моргані – Адамса – Стокса є реєстрація при ХМ ЕКГ пауз ритму тривалістю понад 3 с у денний час і подовження вище від норми тривалості інтервалу QT (синкопе і раптова смерть у хворих із повною АВ-блокадою часто виникають за появи пірует-тахікардії).

При 2-3-канальному ХМ можливості діагностики внутрішньошлуночкових порушень провідності обмежені, базуються на розширенні та деформації шлуночкового комплексу. Діагноз виставляють за даними ЕКГ у 12 відведеннях або 12-канального ХМ ЕКГ. При транзиторних змінах морфології комплексу QRS, які можуть бути зумовлені блокадою внутрішньошлуночкового проведення імпульсів, здійснюється диференціальна діагностика з ідіовентрикулярним ритмом (відсутність передсердного зубця Р перед комплексом QRS) та передчасним збудженням шлуночків (укорочений інтервал PQ та дельта-хвиля). Взагалі усі виявлені під час ХМ ЕКГ аритмії та порушення провідності повинні бути оцінені й підтверджені візуально лікарем, який знає особливості оцінки аритмій при моніторингу ЕКГ (Макаров та співавт., 2014).

ХМ ЕКГ – зручний кількісний метод оцінки ефективності антиаритмічної терапії та діагностики аритмогенної дії застосованих препаратів. Для хворих із шлуночковими аритміями розроблені такі критерії ефективності антиаритмічного лікування (Graboys et al., 1982):

1. Зменшення загальної кількості екстрасистол за добу більш ніж на 50-75%.
2. Зменшення кількості парних і ранніх екстрасистол на 90% і більше.
3. Повне усунення епізодів шлуночкової тахікардії.
4. При поліморфній шлуночкової екстрасистолії – зменшення кількості морфологічних типів екстрасистол до 1-2.

Про парадоксальну аритмогенну дію антиаритмічного препарату свідчать: збільшення загальної кількості екстрасистол у 3-4рази; збільшення кількості парних шлуночкових екстрасистол і епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії протягом доби у 10 разів; поява раніше не документованої стійкої шлуночкової тахікардії (Velebit et al., 1982).

Табл. 3. Показання для проведення ХМ ЕКГ

Напрями обстеження хворих	Абсолютні показання	Відносні показання
Оцінка симптомів, які можуть бути пов'язані з порушеннями серцевого ритму та провідності	Наявність у пацієнта синкопе, передсинкопе або епізодичних запаморочень нез'ясованої етіології Скарги на рецидиви серцебиття, причина якого не зрозуміла	Періодичне відчуття нестачі повітря, біль у грудній клітці або слабкість, причину яких не вдається з'ясувати іншим шляхом Неврологічна патологія за підозри на пароксизмальну форму ФП або тріпотіння передсердь Синкопе, передсинкопе, епізодичні запаморочення чи серцебиття, коли виявлена інша (неаритмічна) ймовірна причина, але, незважаючи на лікування, зберігається симптоматика
Стратифікація ризику в пацієнтів із структурною хворобою серця без симптомів аритмії	Немає	Після перенесеного інфаркту міокарда із систолічною дисфункцією ЛШ Хронічна СН Ідіопатична гіпертрофічна кардіоміопатія
Оцінка ефективності лікування аритмій серця	Оцінка відповіді на антиаритмічну терапію в осіб, у яких вихідна частота аритмії добре відтворюється, і кількості аритмій достатньо для здійснення аналізу	Діагностика аритмогенної дії антиаритміків у пацієнтів із високим ризиком
Оцінка функції імплантованих пристроїв	Часті симптоми серцебиття, синкопе та передсинкопе – для оцінки роботи пристрою, заперечення «міопотенціального пригнічення», «пейсмейкерної тахікардії» і з метою програмування вдосконалених функцій, таких як частотна адаптація та автоматичне перемикавання режимів Оцінка підозрюваної неспроможності компонентів пристрою або порушення його функціонування, коли тестування пристрою неінформативне для встановлення діагнозу Оцінка відповіді на супутню фармакотерапію в пацієнтів, у яких часто спрацює ІКД	Оцінка функції ЕКС або ІКД безпосередньо після імплантації як альтернатива або доповнення до тривалого телеметричного моніторингу Оцінка частоти суправентрикулярних аритмій у пацієнтів з ІКД
Діагностика ішемії міокарда	Підозра на варіантну стенокардію	Скарги на біль у грудній клітці, коли неможливо виконати навантажувальну пробу Перед судинними хірургічними втручаннями, коли неможливо виконати навантажувальну пробу Коли діагностовано ІХС і є атипичний больовий синдром у грудній клітці

Примітки: ЕКС – електрокардіостимулятор; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор. Адаптовано за M.H Crawford et al., 1999.

Оцінюючи адекватність лікування антиаритмічним препаратом, окрім перерахованих критеріїв, треба також враховувати особливості його впливу на синусовий ритм, провідність та частоту ішемічних епізодів.

Амбулаторне моніторування ЕКГ — інформативний засіб оцінки роботи імплантованих пристроїв: електрокардіостимуляторів та кардіовертерів-дефібриляторів. Результати дослідження можуть мати вирішальне значення при визначенні потреби в перепрограмуванні або навіть заміні пристрою. Водночас більшість сучасних двокамерних електрокардіостимуляторів здатні розпізнавати та фіксувати всі тахіаритмії, надавати інформацію про відсоток спонтанних і стимульованих комплексів, самостійно оцінювати якість функціонування імплантованого пристрою.

Стратифікація ризику раптової серцевої смерті

Останнім часом ХМ ЕКГ стало одним із найважливіших методів оцінки ризику (РСС) та виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій, зокрема, після перенесеного інфаркту міокарда, в осіб із СН та гіпертрофічною кардіоміопатією. Можливості стратифікації ризику РСС на підставі даних ХМ ЕКГ не обмежуються уточненням кількості, градації та морфології шлуночкових аритмій.

Результати ХМ ЕКГ забезпечують різноманітну інформацію про інші параметри, що характеризують субстрат, пускові (тригерні) та модульовальні фактори — компоненти патогенезу життєво небезпечних аритмій серця:

1. *Минуще збільшення тривалості корегованого інтервалу QT*, на тлі якого зростає тривалість «уразливого» періоду серцевого циклу і схильність до виникнення пароксизмів пірует-тахікардії. У нормі цей показник становить <0,43 с у чоловіків, <0,44 с у дітей до 15 років і <0,45 с у жінок (Zipes et al., 2006; Bayes de Luna, 2011).

1. *Зміни середньої ЧСС за добу і циркадного індексу ЧСС* — співвідношення між середньою ЧСС в активний і пасивний періоди доби, який у нормі становить 1,22-1,45 (Дабровські та співавт., 2000). Зростання цього показника понад 1,45 свідчить про надмірну активацію симпатoadреналової системи, а зниження <1,22 — про недостатню активність блукаючого нерва («захист» серця від впливу катехоламінів. Своєю чергою це може зумовлювати зниження порогу виникнення життєво небезпечних аритмій серця. Крім того, в пацієнтів зі структурною хворобою серця хронічна синусова тахікардія асоційована зі збільшенням імовірності РСС. Водночас тригерами життєво небезпечної аритмії серця можуть бути епізодичне нетривале підвищення ЧСС і шлуночкова екстрасистоля.

2. *Зниження стандартного показника варіабельності серцевого ритму* — стандартного відхилення інтервалів RR протягом доби (SDNN) — нижче за 40-50 мс, що свідчить про дисбаланс вегетативної регуляції серцевого ритму і є потужним предиктором виникнення РСС в осіб із післяінфарктним кардіосклерозом та/або СН і збереженим синусовим ритмом.

3. *Наявність епізодів депресії сегмента ST*, характерних для ішемії міокарда. Можливість встановлення зв'язку порушень ритму з ішемією міокарда — унікальна особливість ХМ ЕКГ. Найчастіше ішемічну депресію сегмента ST реєструють після пароксизмів тахіаритмій. Значно рідше ішемію індукують брадиаритмії або алоритмії (бігемінія чи тригемінія). З іншого боку, ішемія міокарда є частою причиною виникнення шлуночкової екстрасистоїї, надшлуночкових і шлуночкових тахіаритмій, РСС.

Програмне забезпечення деяких холтеровських систем передбачає можливість аналізу турбулентності ЧСС — ще одного можливого предиктора виникнення життєво небезпечних аритмій серця та РСС. Під турбулентністю ЧСС розуміють

короткі коливання тривалості синусових циклів у відповідь на шлуночкову ектопію. В нормі після ізолюваного шлуночкового ектопічного комплексу ЧСС дещо зростає, а потім повертається до вихідних показників.

Фізіологічне значення турбулентності ЧСС полягає у непрямому відображенні активності барорефлексу. Втім показники турбулентності ЧСС є недостатньо чутливими предикторами раптової смерті після перенесених коронарних подій.

Загалом ХМ ЕКГ — інформативний метод стратифікації ризику життєво небезпечних аритмій серця. Водночас інтерпретація результатів ХМ ЕКГ та ступінь агресивності превентивної терапії сильно залежать від наявності структурної хвороби серця. На думку експертів АСС та АНА, коли не виявлено порушень серцевого ритму і немає симптомів імовірної аритмії, підстав для виконання ХМ ЕКГ із метою стратифікації ризику немає (Crawford et al., 1999).

Втім у пацієнтів із післяінфарктним кардіосклерозом і систолічною дисфункцією ЛШ, хронічною СН і гіпертрофічною кардіоміопатією, за наявності порушень серцевого ритму, додаткова інформація, отримана за допомогою ХМ ЕКГ, може мати суттєве значення при виборі стратегії та тактики ведення хворих.

Можливості діагностики ІХС

Традиційно діагностика хронічних форм ІХС базується на оцінці характеру больового синдрому, чинників ризику, а також змін ЕКГ під час фізичного навантаження. ХМ ЕКГ дає змогу зареєструвати минулі зміни сегмента ST і зубця Т, оцінити їх зв'язок із часом виникнення больових відчуттів, періодами фізичного або психоемоційного навантаження. Очевидні переваги ХМ ЕКГ полягають у можливості реєстрації неінвазивним методом епізодів ішемії, які виникають під час звичайної діяльності пацієнта, зокрема безбольової ішемії міокарда. Водночас метод ХМ ЕКГ характеризується обмеженою інформативністю в діагностиці атеросклерозу вінцевих артерій та ішемії міокарда порівняно з даними навантажувальних проб, сцинтиграфії міокарда й ангіографії вінцевих артерій.

Крім епізодів больової ішемії міокарда, в пацієнтів з ІХС нерідко виникають епізоди депресії сегмента ST, які не асоційовані з больовими відчуттями. З огляду на це, завданнями ХМ ЕКГ є, з одного боку, оцінка ЕКГ під час епізодів болю, а з другого — пошук безбольової ішемії міокарда та визначення загальної тривалості («тягаря») ішемії протягом періоду моніторування.

Проте є низка застережень щодо застосування ХМ ЕКГ у діагностиці ішемії міокарда. Передусім, зміни сегмента ST та зубця Т часто неспецифічні. Вони можуть бути пов'язані з такими факторами, як:

- гіпервентиляція;
- зміна положення тіла;
- тахіаритмія;
- гіпертрофія або дисфункція ЛШ;
- синдром передчасного збудження шлуночків;
- артеріальна гіпертензія;
- порушення провідності;
- активація симпатичного відділу ВНС;
- електролітні порушення;
- приймання антиаритмічних, психотропних засобів, дигоксину тощо.

За наявності повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, синдрому передчасного збудження шлуночків, післяінфарктного кардіосклерозу, аневризми ЛШ, виразної гіпертрофії ЛШ ідентифікація ЕКГ-ознак ішемії міокарда неможлива або має суттєві обмеження. Крім того, аналіз кінцевої частини шлуночкового комплексу ускладнюється через часті зміни положення тіла та ЧСС. За даними різних авторів, чутливість і специфічність ХМ ЕКГ у діагностиці ІХС становлять 7,9-81,0 і 61,0-100% відповідно. Значні розбіжності результатів зумовлені залученням у дослідження

невеликих за обсягом і неоднорідних груп пацієнтів, а також застосуванням різних критеріїв оцінки змін сегмента ST та зубця Т.

У рекомендаціях АНА/АСС з амбулаторної ЕКГ жодна клінічна ситуація не розглядається як безперечна (*клас I*) показання для ХМ ЕКГ із метою діагностики ІХС (Crawford et al., 1999). Підстави для застосування ХМ ЕКГ досить переконливі (*клас IIa*) при підозрі на варіантну стенокардію типу Принцметала. Метод ХМ ЕКГ також можна застосовувати для передопераційного обстеження пацієнтів із хворобами периферичних судин, без клінічних ознак ІХС.

Ознаки ішемії міокарда при ХМ ЕКГ виявляють у 10-40% хворих, яких обстежують перед великими хірургічними втручаннями на судинах. Виявлення ішемії має незалежне значення для прогнозування післяопераційних серцевих ускладнень і погіршення прогнозу при довготривалому спостереженні. Втім, сучасний алгоритм стратифікації ризику або передопераційного обстеження спочатку передбачає здійснення навантажувального тесту окремо або з одночасною візуалізацією серця і лише у разі неможливості виконання навантаження — ХМ ЕКГ.

ХМ ЕКГ може в певних випадках забезпечити додаткову діагностичну інформацію у хворих із нападами болю у грудній клітці, які не можуть виконати навантажувальну пробу, а також з діагностованою раніше ІХС і атипичним больовим синдромом (*клас IIb*). Без сумніву, результати ХМ ЕКГ можуть бути також корисними для діагностики ішемії в пацієнтів із порушеннями ритму серця. Крім того, інколи ХМ ЕКГ дозволяє виявити ішемію в тих випадках, коли ангіозні напади з'являються лише в особливих життєвих ситуаціях (наприклад, під час статевих актів) і не відтворюються при навантажувальних пробах.

Наразі немає підстав рекомендувати ХМ ЕКГ зі скринінговою метою для виявлення безсимптомної ішемії міокарда в пацієнтів без діагностованих раніше ІХС або захворювання периферичних судин. Типові для ішемії зміни сегмента ST під час ХМ ЕКГ не характерні для осіб із негативним результатом навантажувальної проби. Навпаки, за наявності ознак ішемії під час проби з навантаженням приблизно в 25-30% пацієнтів ішемія виявляється також методом ХМ ЕКГ.

З огляду на це, першим кроком діагностичного пошуку в пацієнтів, в яких немає протипоказань, повинна бути саме проба із фізичним навантаженням, а не ХМ ЕКГ. Наголосимо, що більша чутливість навантажувальної проби частково пов'язана з можливістю реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях, на відміну від 2 або 3 каналів при ХМ ЕКГ.

Критерії діагностики ішемії міокарда

Типові для ішемії міокарда зміни сегмента ST під час ХМ ЕКГ характеризуються формулою «1×1×1» (Cohn, Kannel, 1987):

- амплітуда депресії сегмента ST — не менш ніж 1 мм (на відстані 60 мс від точки J);
- тривалість депресії сегмента ST — не менш ніж 1 хв;
- тривалість періоду між послідовними епізодами депресії сегмента ST — не менш ніж 1 хв (рис. 8, 9).

Якщо хоча б однієї з двох перших ознак немає, або характер змін сегмента ST нетиповий для ішемії, зміни ЕКГ розцінюють як сумнівні.

Аналіз результатів ХМ ЕКГ допомагає визначати патофізіологічні механізми ішемії міокарда. Ішемія, зумовлена недостатнім резервом коронарного кровопостачання, характеризується залежністю від тахікардії. Вона майже завжди виникає при зростанні ЧСС до певного рівня, тобто при досягненні «ішемічного порогу», і припиняється після відповідного зниження ЧСС. Такі епізоди ішемії



Рис. 8. Фрагменти ЕКГ до (А) і під час (Б) ангінозного нападу; горизонтальна депресія сегмента ST, амплітуда — 2 мм



Рис. 9. Епізоди ХМ ЕКГ до (А) і під час (Б) ішемії міокарда; косонизхідна депресія сегмента ST, амплітуда — понад 1 мм



Рис. 10. Фрагменти ХМ ЕКГ до (А) і під час (Б) епізоду ішемії міокарда; ішемія не пов'язана зі зростанням ЧСС (67/хв у обох епізодах)



Рис. 11. Фрагменти ХМ ЕКГ до (А) і під час (Б) трансмуральної ішемії міокарда: елевация сегмента ST, амплітуда — до 3 мм



Рис. 12. Фрагменти ХМ ЕКГ у пацієнта, який раніше переніс інфаркт міокарда: А — немає змін сегмента ST, Б — безсимптомна депресія сегмента ST

збігаються з періодами підвищення фізичної та емоційної активності. Щоправда, «ішемічний поріг» може відрізнятися в різні періоди доби, причому найнебезпечнішими з огляду на це зазвичай є ранкові години.

Нерідко в денні або вечірні години пацієнт краще переносить фізичні навантаження, та ішемія виникає при вищих показниках ЧСС. Цей феномен пояснюють поступовим запуском механізму «адаптації до ішемії». Водночас ішемія вазоспастичного походження (зокрема, варіантна стенокардія) виникає без зв'язку з тахікардією та фізичними навантаженнями, переважно у нічні години (рис. 10). Для трансмуральної ішемії, спричиненої ураженням магістральної вінцевої артерії, характерна елевация сегмента ST або фазові зміни, коли спочатку виникає депресія, а потім — підйом сегмента ST (рис. 11).

Такі ішемічні епізоди можуть тривати до 20-30 хв. Загальна тривалість епізодів ішемії більш ніж 60 хв/добу асоційована зі значним зростанням імовірності гострого інфаркту міокарда, смерті та є корисним додатковим критерієм при оцінці потреби в ревазуляризації вінцевих артерій.

Безсимптомна ішемія міокарда

Під безсимптомною («німою») ішемією міокарда розуміють безсимптомні типові зміни сегмента ST у пацієнтів із діагностованою ІХС (рис. 12). У клінічній практиці важливо розрізняти такі категорії осіб із безсимптомними змінами сегмента ST:

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

1. Пацієнти, в яких зміни сегмента ST є випадковою знахідкою.
 2. Хворі на безсимптомну ішемію після перенесеного інфаркту міокарда.
 3. Особи з безсимптомною ішемією на тлі раніше діагностованої ІХС, але без перенесеного інфаркту міокарда.
- Кількість і тривалість безбольових епізодів депресії сегмента ST може у 3-4 рази перебільшувати такі епізоди стенокардії. Епізоди безбольової ішемії міокарда найчастіше притаманні хворим, схильним до вазоспазму.



Рис. 13. Пауза, спричинена перериванням сигналу ЕКГ

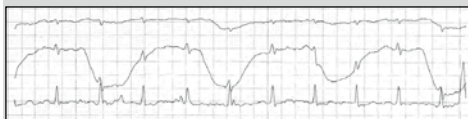


Рис. 14. Артефакт, що виник під час присідання обстежуваного

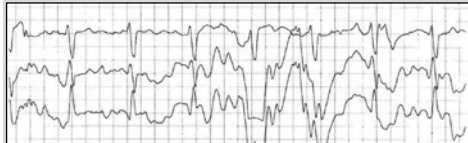


Рис. 15. Артефакт, що виник унаслідок механічної дії на електроди при фізичній активності обстежуваного

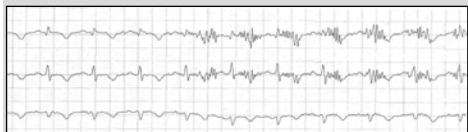


Рис. 16. Артефакт, що виник під час гоління пацієнта електробритвою

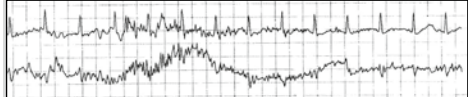


Рис. 17. Артефакт, що, ймовірно, виник через перебування обстежуваного в умовах електромагнітного поля



Рис. 18. Артефакт, що імітує шлуночкову тахікардію типу «пірует»: на першому каналі на тлі значного коливання ізолінії регулярно реєструються зубці S, на другому – зубці R

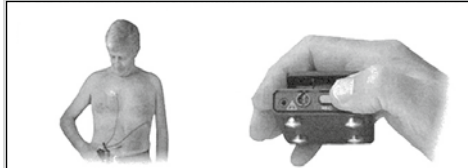


Рис. 19. Реєстратор подій для переривчастого моніторингу ЕКГ: А – позиції електродів, Б – активація пристрою

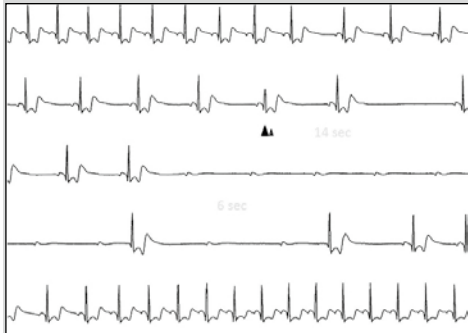


Рис. 20. ЕКГ, зареєстрована імплантованим реєстратором: прогресувальна синусова брадикардія, повна атріовентрикулярна блокада з дисфункцією водіїв ритму II і III порядків

Примітка: Адаптовано за P. Alboni et al., 2013.

Об'єктивним критерієм тяжкості перебігу ІХС і можливим провісником ризику розвитку інфаркту міокарда є загальний тягар ішемії, під яким розуміють сумарну тривалість епізодів симптомної та безсимптомної ішемії міокарда протягом доби. Так, у хворих на стабільну стенокардію I функціонального класу (ФК) на цей показник може припадати менш ніж 1%, II ФК – 1-4%, III ФК – 5-10%, IV ФК – більш ніж 10% від загальної тривалості доби.

Особливе значення ХМ ЕКГ має для діагностики безсимптомної ішемії міокарда в пацієнтів із цукровим діабетом. При поєднанні цукрового діабету та ІХС значно частіше реєструються епізоди безсимптомної ішемії, що, ймовірно, зумовлено пошкодженням внутрішньоміокардальних нервових закінчень унаслідок діабетичної невропатії.

Артефакти

Під час аналізу даних ХМ ЕКГ майже завжди можна виявити епізоди спотворення ЕКГ-сигналу – артефакти. Причини виникнення артефактів різноманітні й зумовлені низкою чинників:

- зареєстровані сигнали не є відображенням біоелектричної активності серця обстежуваного;
- паузи спричинені деформацією або періодичним зникненням сигналу ЕКГ (рис. 13);
- постійна деформація сигналів ЕКГ унаслідок змін технічних параметрів реєструвального пристрою.

Найчастіша причина спотворення запису ЕКГ – порушення контакту електрода з тілом пацієнта (відклеювання від тіла або висихання електропровідного гелю). Значні спотворення сигналу ЕКГ інколи спостерігають при надмірній фізичній активності обстежуваного (рис. 14), унаслідок механічного впливу на електроди (рис. 15), при використанні побутових електроприладів (рис. 16) або перебуванні хворого в умовах потужного електромагнітного поля (рис. 17).

Порушення контакту можливе в місцях з'єднання проводу з електродом або реєстратором. У цьому разі на ЕКГ з'являються сигнали, які імітують шлуночкові екстрасистолі, порушення процесів реполяризації, паузи тощо. Деякі артефакти настільки нагадують справжнє порушення ритму (рис. 18), що для їх диференціації потрібно уважно переглядати всі канали, в яких проводили моніторинг, та порівнювати сумнівний епізод із попередніми, якщо такі були.

Для зменшення імовірності виникнення артефактів слід ретельно дотримуватися методики встановлення реєстратора. Потрібно використовувати рекомендовані виробником матеріали, ознайомлювати хворого із процедурою, метою та основними умовами проведення обстеження.

Формування висновку

У висновку ХМ ЕКГ потрібно вказати умови обстеження (стаціонарні чи амбулаторні), використані відведення. Слід зазначити характеристики синусового ритму, кількісну та якісну оцінку виявлених порушень ритму. Комп'ютерна програма обробки ЕКГ зазвичай автоматично підраховує кількість зареєстрованих за добу комплексів QRS, епізодів тахікардії/брадикардії, найбільшої та найменшої ЧСС, точний час їх реєстрації, загальну кількість надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол та їх частку на 1000 серцевих скорочень, кількісну/якісну оцінку епізодів шлуночкових аритмій. Подібно характеризують порушення процесів реполяризації, вказують епізоди найбільшої елевачії та/або депресії сегмента ST.

При аналізі результатів ХМ ЕКГ потрібно уточнити зв'язок усіх аритмічних та ішемічних подій із суб'єктивною симптоматикою. Розширений протокол може додатково містити погодинну оцінку порушень ритму та процесів реполяризації,

аналіз варіабельності ритму серця, інтервалу QT, пізніх потенціалів шлуночків, оцінку роботи імплантованого електрокардіостимулятора або кардіовертера-дефібрилятора, деякі інші параметри. У висновок обов'язково потрібно внести графіки динаміки ЧСС за добу (добовий тренд ЧСС), відхилення сегмента ST, інтервалів PQ та QT, змін тривалості сегмента QT за добу.

Після основного висновку, кількісної та якісної характеристик виявлених порушень, графіків і таблиць повинні бути наведені приклади, які б ілюстрували всі описані порушення серцевого ритму та реполяризації. Тривалість кожного обраного епізоду найчастіше становить 7-10 с, але може бути за потреби збільшена або зменшена дослідником. Все добове обстеження можна віддрукувати у вигляді 30-хвилинних інтервалів на окремих аркушах.

Моніторингування подій

Типи пристроїв для амбулаторного моніторингу ЕКГ

Певне обмеження ХМ ЕКГ полягає в короткому періоді обстеження, що пов'язано із труднощами виявлення нечастих аритмій та порушень провідності. Саме це зумовило появу протягом останнього часу нових технологій оцінки електричної активності серця, які ґрунтуються на принципі ХМ ЕКГ (табл. 4). Кожен із вказаних методів має свої переваги та недоліки.

Розрізняють кілька типів реєстраторів для переривчастого моніторингу ЕКГ. Реєстратори подій записують короткий епізод ЕКГ після активації пристрою, у разі виникнення клінічних симптомів. Ці реєстратори прикріплюються й активуються пацієнтом самостійно. Приклад такого пристрою – монітор розміром банківської картки, який прикладається до грудної стінки в момент появи аритмії.

Існують також реєстратори подій, які постійно під'єднані та завжди готові до запису ЕКГ, але починають реєструвати ЕКГ лише після активації. Найпоширеніший тип такого реєстратора – монітор розміром пейджера, який прикріплюється двома електродами до грудної стінки (наприклад, негативний електрод – у правій підключичній області, позитивний – у позиції V₃) і носить пацієнтом на поясі (рис. 19). Порівняно з усіма іншими технологіями для амбулаторного моніторингу ЕКГ вказані пристрої характеризуються найменшою вартістю.

Інша форма реєстратора подій – пристрій типу «годинник», який активується при прикладанні до нього пальців протилежної руки. Після реєстрації кількох епізодів дані зберігаються в пам'яті приладу. Далі ця інформація надсилається лікарю за допомогою телефону або факсу.

Описані пристрої дозволяють зареєструвати ЕКГ лише після активації, тобто після початку події, тому їх ще називають реєстраторами типу «після події» (*post-event*). Досконаліші реєстратори типу «перед подією» (*pre-event*) дозволяють записати ЕКГ не тільки після, але й до активації приладу. Це вдається зробити завдяки безперервному отриманню сигналу ЕКГ із постійним збереженням у пам'яті пристрою петлі, тобто останніх кількох секунд або хвилин.

У разі активації маркера пацієнтом або автоматичної активації пристрою петля пам'яті дозволяє «запам'ятати» ЕКГ протягом запрограмованого періоду до і після моменту початку події. Після закінчення реєстрації ЕКГ отримані дані передають лікарю за допомогою телефону або інтернету. Дослідження може тривати протягом кількох тижнів, що дозволяє виявити нечасті порушення серцевого ритму та оцінити ймовірний зв'язок з аритмією клінічних симптомів, які рідко виникають.

Елементи висновку при здійсненні ХМ ЕКГ

Базовий ритм

1. Синусовий ритм, ФП або інший
2. Ритм ідентичний протягом усього часу дослідження або змінюється з часом
3. Особливості змін ритму (вдень, уночі, на тлі брадикардії або тахікардії)
4. Циркадний профіль ритму та його особливості
5. ЧСС: максимальна і мінімальна, у зв'язку з фізичною активністю пацієнта

Суправентрикулярні екстрасистолі

1. Кількісна оцінка:
 - спорадичні
 - рідкісні (1-4/год)
 - із помірною частотою (4-40/год)
 - часті (40-400/год)
 - дуже часті (>400/год)
2. Якісна оцінка:
 - ізольовані
 - парні
 - інтерпольовані
 - бі-, три-, квадригемінія
 - блоковані
3. Походження:
 - передсердні
 - вузлові
 - із внутрішньошлуночковою аберцією

Шлуночкові екстрасистолі

1. Кількісна оцінка:
 - спорадичні
 - рідкісні (1-4/год)
 - із помірною частотою (4-40/год)
 - часті (40-400/год)
 - дуже часті (>400/год)
2. Якісна оцінка:
 - ізольовані
 - парні
 - інтерпольовані
 - бі-, три-, квадригемінія
 - блоковані
3. Морфологія:
 - мономорфні
 - поліморфні

Суправентрикулярні тахікардії

1. Кількість епізодів
2. Тривалість епізодів
3. ЧСС під час тахікардії
4. Наявність або відсутність синусового ритму після припинення тахікардії та тривалість його збереження (с)
5. Особливості початку тахікардії
6. Варіанти тахікардії:
 - передсердна
 - з АВ-блокадою
 - АВ-вузлова
 - АВ-реципрокна
 - наявність аберції
 - невідомий субстрат

Шлуночкові тахікардії

1. Кількість епізодів
2. Тривалість епізодів (стійка чи нестійка)
3. ЧСС під час тахікардії
4. Особливості початку тахікардії
5. Варіанти тахікардії:
 - мономорфна
 - поліморфна
 - типу «пірует»

Паузи

1. Тривалість (мс)
2. Походження
3. Кількість

Блокади

1. Рівень
2. Ступінь і тип
3. Особливості
4. Блокади ніжок (фаза 3 або 4)

Передчасне збудження шлуночків

Є/немає

Сегмент ST

1. Оцінка змін
2. Специфічність для ішемії
3. Кількість епізодів
4. Тривалість епізодів

Симптоми

1. Зміни, відзначені в щоденнику пацієнта
2. Чи є ЕКГ-субстрат у моменти виникнення симптомів?

Реакція ЧСС на фізичне навантаження

Наслідки для змін ЧСС

Технічна оцінка якості запису

Загальні коментарі

Примітка: Адаптовано за J. Adamec, R. Adamec, 2008.

Отже, петлеві монітори — різновид «моніторингу подій». Це єдина технологія, здатна встановити зміни ЕКГ не лише після, але й безпосередньо перед виникненням нечастих клінічних симптомів аритмії (Жарінов та співавт., 2010).

Для тривалішого моніторингу ЕКГ використовують також імплантовані реєстратори подій, які встановлюють під шкіру справа або зліва від груднини. Вони забезпечують можливість реєстрації ЕКГ протягом запрограмованого періоду до і після активації пристрою пацієнтом або автоматичної активації у разі нечастого виникнення тяжких симптомів (синкопе), нападів тахі- та брадиаритмії (рис. 20). Після цього здійснюють телеметричну трансляцію зареєстрованої ЕКГ у пристрій-приймач для аналізу.

Можливість моніторингу подій забезпечують також деякі двокамерні кардіостимулятори та імплантовані кардіовертери-дефібрилятори. Вони здатні розпізнавати порушення серцевого ритму, аналізувати кількість, частоту і тривалість розпізнаних аритмій. Серед наявних технологій для амбулаторного моніторингу ЕКГ імплантовані реєстратори мають найбільшу вартість. Окрім того, існують певні обмеження точності та чутливості застосованих алгоритмів аналізу ЕКГ.

Показання для моніторингу подій

Технології ЕКГ-моніторингу подій мають певні переваги та обмеження, які повинні визначати перспективу їх клінічного застосування. Основний плюс даного методу порівняно із ХМ ЕКГ полягає в необмеженому збільшенні тривалості реєстрації ЕКГ. Залежно від потреби обстеження може тривати протягом тижнів або місяців. Значна перевага моніторингу подій — висока специфічність дослідження, яка досягається при самостійній активації пристрою у разі виникнення симптомів.

Водночас певним обмеженням петлевих реєстраторів є потенційний дисконфорт при багатоденному прикладанні липких електродів до шкіри. Порівняно із ХМ ЕКГ моніторингу подій — менш чутливий метод діагностики аритмій серця. Воно пов'язане з необхідністю активації пацієнтом і тому не дозволяє зареєструвати безсимптомні аритмії, а також аритмії, асоційовані з раптовою втратою свідомості. Щоправда, виявлення безсимптомних аритмій в осіб без будь-яких інших порушень серцевого ритму практично не впливає на оцінку ризику і тактику ведення хворих.

Слід зважати також на можливі перепони для якісної реєстрації ЕКГ:

- обмежені можливості або небажання деяких пацієнтів оволодіти правильними навичками роботи з «реєстраторами подій»;
- виникнення артефактів з огляду на підвищений тонус скелетних м'язів під час реєстрації ЕКГ;
- паркінсонізм або м'язовий тремор іншого походження.

Загалом ХМ ЕКГ може бути ключовим методом діагностики аритмій і порушень провідності серця в частини пацієнтів, дозволяє також уточнювати обставини виникнення, кількість та градацію аритмій серця, здійснювати стратифікацію ризику. Моніторингу подій нерідко є основою для виявлення причини клінічних симптомів, встановлення діагнозу і подальшого вибору оптимальної тактики лікування. Потенційними показаннями для моніторингу подій є напади серцебиття, синкопе, спостереження за перебігом раніше документованих аритмій, контроль ефективності антиаритмічної терапії. Визнані клінічні показання для моніторингу подій — верифікація причини серцебиття і синкопальних станів.

Згідно з даними ретроспективного порівняння результатів різних досліджень, пристрої для моніторингу

подій (зокрема петлевий) із подальшою передачею отриманих даних за допомогою телефону дозволяють встановити діагноз у 66-83% пацієнтів, ХМ ЕКГ — у 33-35% осіб із нечастими нападами серцебиття.

Отже, у відповідних клінічних ситуаціях пристрої для моніторингу подій характеризуються значно вигіднішим співвідношенням вартості та інформативності обстеження, ніж ХМ ЕКГ. Оптимальна тривалість моніторингу подій для встановлення причини нападів серцебиття — 2-4 тижні.

Інтерпретація даних амбулаторного моніторингу ЕКГ обов'язково потребує порівняння часу виникнення порушень ритму або провідності серця із клінічними симптомами. Загалом можливі такі варіанти співвідношення та причинно-наслідкового зв'язку між аритміями та симптомами (Crawford et al., 1999):

1. Симптоми з'являються одночасно з документованими епізодами аритмій, які є їх імовірною причиною.
2. Суб'єктивні вияви не супроводжуються виникненням аритмій.
3. Діагностовані аритмії не супроводжуються клінічними симптомами.
4. Порушень ритму та клінічних симптомів протягом періоду моніторингу ЕКГ немає.

Перший і другий варіанти співвідношення характеризуються високою діагностичною цінністю, оскільки дозволяють позитивно або негативно відповісти на запитання щодо зв'язку симптомів із порушеннями серцевого ритму. Також вони можуть бути підставою для прийняття клінічних рішень. При третьому варіанті важко визначити, чи аритмія має відношення до симптомів, які раніше спостерігалися в пацієнта. Не виключено, наприклад, що вони були викликані подібною аритмією, але більшою за градацією або тривалістю. Четвертий, варіант свідчить про недостатню тривалість здійсненого обстеження. Зазвичай у цьому випадку методом вибору є саме моніторингу подій або методи, пов'язані зі спробами відтворення порушень серцевого ритму (електрофізіологічне дослідження).

Порівняно із нападами серцебиття значно складніше встановити причину синкопальних і передсинкопальних станів, хоча б з огляду на нижчу частоту їх виникнення. Про високу ймовірність аритмічної причини синкопальних станів свідчить виявлення:

- синусової брадикардії або ектопічних ритмів із ЧСС <30/хв у пасивний період доби;
- синусових пауз тривалістю >2 с;
- брадиаритмічного варіанта ФП із періодами асистолії тривалістю >2 с;
- АВ-блокади II ступеня типу Мобітц II;

- субтотальної та/або повної АВ-блокади;
- пароксизмів надшлуночкової тахіаритмії з ЧСС >150/хв;
- епізодів стійкої або нестійкої шлуночкової тахікардії.

Наголосимо, що ймовірність аритмічної причини синкопе значно більша в осіб зі структурною хворобою серця.

Загалом у разі неможливості встановлення причини синкопе на підставі анамнезу або фізикального дослідження слід передусім оцінити ймовірність стійкої шлуночкової тахіаритмії. Якщо анамнез дозволяє виключити нейрокардіогенне синкопе, а ризик шлуночкової тахіаритмії високий (про що свідчить тяжка фонова хвороба серця), методом вибору є електрофізіологічне обстеження. Пацієнтам із частими епізодами синкопе або передсинкопе (принаймні один на місяць) і низькою ймовірністю стійкої шлуночкової тахікардії або нейрокардіогенного синкопе показане зовнішнє петлеве моніторингу ЕКГ. При рідкісних нападах синкопе або передсинкопе доцільно здійснювати триваліше петлеве моніторингу ЕКГ за допомогою імплантованого пристрою.

Моніторингу подій — зручний та економічно вигідний інструмент контролю за роботою постійних електрокардіостимуляторів, який дозволяє уникнути зайвих візитів пацієнта до клініки. Привабливою сферою застосування цього методу є також обстеження дітей і підлітків із підозрою на аритмії серця. Завдяки запису ЕКГ в амбулаторних умовах полегшується контроль ефективності та безпеки антиаритмічної терапії, передусім у пацієнтів із ФП і тріпотінням передсердь, а також екстрасистолією. Регулярна одноканальна реєстрація ЕКГ цілком достатня для своєчасного виявлення небажаних змін ЧСС, тривалості інтервалу PQ, комплексу QRS або інтервалу QT, які можуть передувати виникненню тяжких виявів аритмогенної дії та піддаються корекції.

Очевидно, такий контроль в амбулаторних умовах можливий за умови відсутності тяжкої структурної хвороби серця або СН. Однак поки що в терапевтичних стандартах цьому аспекту амбулаторного моніторингу ЕКГ приділяється недостатньо уваги.

Використання моніторингу подій суттєво доповнює наявні алгоритми обстеження пацієнтів із порушеннями серцевого ритму та провідності. Воно забезпечує можливість реєстрації ЕКГ і встановлення діагнозу в ситуаціях, коли застосувати інші методи дослідження неможливо, а багаторазове холтерівське моніторингу ЕКГ виявляється неінформативним для підтвердження або заперечення «аритмічної» причини

клінічних симптомів. З іншого боку, моніторингу подій має чітко визначений спектр клінічних показань і не повинно застосовуватися без підстав.

Вибір оптимальної методики моніторингу ЕКГ

Вибір оптимального способу моніторингу ЕКГ має базуватися на особливостях клінічної ситуації. Безперервне (холтерівське) моніторингу ЕКГ незамінне в тому разі, якщо потрібно здійснити кількісну оцінку вже діагностованих порушень серцевого ритму, ЧСС у різні періоди доби, виявити безсимптомні аритмії та порушення провідності серця, або в яких симптоми виникають щодня або майже щодня.

Крім того, безперервне (холтерівське) або імплантоване моніторингу ЕКГ з автоматичною активацією пристрою) показане пацієнтам, в яких спостерігаються епізоди повної втрати свідомості, що не здатні самостійно прикріпити або активувати реєстратор подій. У разі виникнення клінічних виявів щотижня, щомісяця або із ще більшою періодичністю безперервне моніторингу ЕКГ не має сенсу.

Значно інформативнішим у цьому випадку є моніторингу подій з активацією пристрою пацієнтом і можливістю подальшої передачі сигналу ЕКГ. Петлеве моніторингу ЕКГ здійснюють тоді, коли тривалість симптомів незначна, і з огляду на це проблематично встигнути здійснити запис звичайної ЕКГ після появи симптомів. Пристрої для петлевого моніторингу ЕКГ найдоцільніше використовувати за нечастих, відносно нетяжких, але стійких симптомів, які можуть бути зумовлені аритмією (The Task Force, 2013).

Важливим чинником вибору оптимального методу моніторингу ЕКГ є співвідношення вартості та діагностичної інформативності обстеження. Якщо мета дослідження полягає в оцінці змін ЕКГ і частоти серцевого ритму на тлі нечастих симптомів, найбільш вигідно застосувати реєстратори подій, які прикріплюються й активуються самим пацієнтом. Водночас якщо надто мала тривалість або тяжкість симптомів обмежує використання цих пристроїв, доцільно застосувати петлевий монітор.

За діагностики причини нападів серцебиття і синкопальних станів обидва методи характеризуються кращим співвідношенням вартості та інформативності, ніж холтерівське моніторингу ЕКГ. Імплантовані реєстратори подій мають найбільшу вартість, але незамінні у випадках, коли синкопальні епізоди виникають дуже рідко (один раз на кілька місяців), тож застосування інших типів пристроїв не має сенсу.

Технології амбулаторного фрагментарного моніторингу ЕКГ вигідні для всіх учасників процесу надання допомоги пацієнтам з аритміями:

1. Для лікарів вони забезпечують зручний та інформативний засіб діагностики порушень серцевого ритму.
2. Для пацієнтів — можливість амбулаторного встановлення причини нечастих клінічних симптомів та передачі інформації для лікаря безпосередньо з дому.
3. Для системи охорони здоров'я — шлях до економії загальних витрат на надання медичної допомоги.

Зменшення витрат забезпечується завдяки уникненню багатьох госпіталізацій, швидшому встановленню клінічного діагнозу, а також доступності нових неінвазивних технологій. З огляду на забезпечення постійного контакту з лікарем, моніторингу подій і петлеве моніторингу ЕКГ є зручними допоміжними засобами психологічної реабілітації осіб з порушеннями серцевого ритму. Застосування нових технологій виглядає особливо привабливим за умов впровадження страхової медицини.

Табл. 4. Сучасні технології амбулаторного моніторингу			
Технології	Тривалість обстеження	Переваги методу	Недоліки методу
ХМ ЕКГ	1-2 доби	Просте використання Точні кількісні підрахунки	Ретроспективний аналіз Обмежена тривалість реєстрації ЕКГ Необхідність ведення щоденника пацієнтом
Моніторингу подій	1-30 діб	Просте використання	Шкірні електроди Значна частота пошкоджень системи Неможливість автоматичної активації системи
Зовнішнє петлеве моніторингу	1-30 діб	Просте використання	Шкірні електроди
Імплантоване петлеве моніторингу	Невизначений час	Тривалий період спостереження Відсутність шкірних електродів	Інвазивність методу
Пейсмерне моніторингу	Невизначений час	Тривалий період спостереження Відсутність шкірних електродів Реєстрація дисфункції пейсмерера	Інвазивність методу Обмежене застосування Обмежений обсяг інформації Морфологія електродів
Госпітальна телеметрія	1-7 діб	Тривале спостереження Спостереження в реальному часі	Коштовність методу Потреба в госпіталізації
Позагоспітальна телеметрія	1-30 діб	Тривале спостереження Спостереження у реальному часі Відсутність обмежень активності для пацієнта	Шкірні електроди Паралельна валідація даних Потрібний стільниковий зв'язок

МЕРКАНА

№1 за рекомендаціями лікарів при артрозах¹

Чому лікарі обирають Меркану?

Сприяє усуненню запалення та зменшенню скутості суглобів²

Сприяє покращенню рухливості та гнучкості суглобів²



Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт: запатентований хрящовий колаген неденатурований II типу UC-II™ - 40,0 мг (mg); Рекомендації щодо застосування: МЕРКАНА рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену II типу UC-II™ з метою усунення запалення суглобів, нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Сприяє усуненню запалення та зменшенню скутості суглобів, покращенню їх рухливості та гнучкості. Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 1 капсулі 1 раз на добу натщесерце перед сном, запиваючи склянкою питної води. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Рекомендований термін споживання 2-6 місяців. При необхідності курс можна повторити. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. МЕРКАНА не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Форма випуску: капсули. Кількість капсул у 1 упаковці: вказано на упаковці. Номер партії (серії) виробництва: вказано на упаковці. Дата виробництва та строк придатності: дату виробництва вказано на упаковці. Строк придатності: – 24 місяці від дати виробництва. Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Постачальник активного інгредієнту: Лонза Консьюмер Хелс Інк., США (Lonza Consumer Health Inc., USA), що є частиною компанії Лонза/Lonza (Базель, Швейцарія). Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Лабораторіос Віренс С.Л., Іспанія, Індустрія 48-В, Північно-східний промисловий регіон, 08740 Сент-Андре де ля Барса, Барселона / Laboratorios Virens S.L., Spain, Industria 48-B Poligono Industrial Nord-Est 08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona, тел +34-936828972. Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника: ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів: ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70 ТУ У 10.8-34414427-011:2015

*UC-II™ та логотип є торговими знаками компанії Lonza або її афільованих компаній.

1. Згідно даних наданих Proxima Research (№1265 від 17.03.2021), щодо долі призначень бренду Меркана серед призначень лікарів 16 спеціальностей за підсумками 2020 року при діагнозі за класифікацією МКБ 10 М 15 - М 19 Артрози, сумарно у 25 містах України серед продуктів всіх категорій, що досліджуються в проєкті «Rx Test» інформаційно-аналітичної бази Системи дослідження ринку "PharmXplorer".

2. Науково-експертна оцінка дієтичної добавки «Меркана» / «Mercana», виробництва Лабораторіос Віренс С.Л., Іспанія №8 від 16.02.2021.

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «Про-Фарма».

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування дієтичної добавки «Меркана», інакше ніж це затверджено в тексті етикетування/маркування. Перед застосуванням дієтичної добавки «Меркана», будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування.

©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Якщо у Вас виникли питання з інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 03.09.2021. Матеріал придатний до: 02.09.2023.

Роль колагену в лікуванні остеоартриту: на стику рекомендацій

Остеоартрит (ОА) посідає провідне місце серед ревматичних патологій. Інтерес до проблеми лікування ОА продиктований насамперед широкою поширеністю та прогресуючим характером перебігу цього захворювання, що викликає зниження або втрату працездатності, ранню інвалідизацію та, як наслідок, суттєве погіршення якості життя пацієнтів. Сучасні парадигми у веденні хворих на ОА в межах науково-практичного симпозиуму обговорювали провідні фахівці галузі під час VIII Національного конгресу ревматологів України, що відбувся 26-29 жовтня 2021 р. у Києві.

Доцільність використання хондропротекторів при ОА



Із доповіддю про доцільність використання хондропротекторів при ОА виступила керівниця Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), д. мед. н., професорка Ірина Юріївна Головач. Спікерка зазначила, що на сьогодні ОА є найпоширенішою ревматологічною патологією. У 2016 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) визнало ОА захворюванням, що може створювати загрозу життю. Хронічний біль, м'язова дисфункція, втомлюваність, функціональні обмеження, знижена якість життя, страх перед рухами, що спричиняє тривожність і депресію, ожиріння — це фактори, які обтяжують повсякденне життя пацієнтів (Hawker, 2019).

За більш ніж 10 років вивчення ОА змінилася парадигма підходів до ведення хворих — від курсового симптоматичного лікування у минулому до призначення пожиттєвої терапії сьогодні. Як відомо, ОА — прогресуюче захворювання, тому потребує постійного лікування, що зможе забезпечити профілактику виникнення симптомів, збереження функцій та збільшення тривалості життя пацієнтів.

Нещодавно були оприлюднені результати метааналізу 17 досліджень, в якому вивчали ефективність сучасних підходів до лікування ОА кульшового та колінного суглобів (Bichsel et al., 2021). У фармакотерапії пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були визнані основою для зняття больового синдрому в пацієнтів. Спостерігалися розбіжності між рекомендаціями щодо застосування глюкозаміну сульфату (ГС), хондроїтину сульфату (ХС) та гіалуронової кислоти. Ключовими показаннями до артропластики кульшового або колінного суглобів експерти визначили тяжкий, стійкий, некурабельний больовий синдром і втрату функції суглоба, незважаючи на консервативне лікування.

За даними метааналізу, причиною розбіжностей у лікуванні ОА є гетерогенність пацієнтів. У цьому контексті було висловлене припущення, що ОА — синдром, який включає численні фенотипи, а не єдине захворювання. Фенотип ОА може бути визначений як поодиноким ознакою чи сукупністю характеристик хвороби. Це і пояснює відмінності між пацієнтами, адже через різні фенотипи ОА клінічні наслідки також варіюють (тяжкість симптомів, прогноз, відповідь на лікування тощо) (Deveza et al., 2017).

Роки вивчення ОА розширюють перелік клінічних фенотипів, серед яких на сьогодні виділяють вторинні, вік-залежні й системні, внутрішньо- й зовнішньосуглобові (Mobasheri et al., 2019). Практичне значення розподілу за фенотипами полягає у різноманітності молекулярних механізмів, які можуть бути спільними для кількох фенотипів і обґрунтовують терапевтичні цілі. Клінічні фенотипи ОА мають різну етіологію, патогенетичні шляхи виникнення та швидкість прогресування. Виявлення фенотипів ОА є важливим пріоритетом досліджень, оскільки дозволяє отримати краще розуміння шляхів і механізмів, що можуть брати участь у розвитку кожного окремого фенотипу, ефективніше визначати й застосовувати профілактичні та лікувальні стратегії.

Патогенез ОА описують як порушення метаболізму й патологічне ремоделювання синовію, хряща чи кістки, зумовлене генетичною схильністю і біомеханічними факторами або зміни під дією екзогенних та ендогенних впливів. Препарати, які здатні впливати на зазначені ланки патогенезу, відносять до засобів зі структурно-модифікувальним ефектом. Своєю чергою ті, що елімінують клінічні прояви, як-то біль, запалення та порушення функції органа, називають засобами, які модифікують симптоми хвороби.

У яких саме випадках обґрунтоване призначення симптом-модифікувальних препаратів сповільненої дії для лікування ОА (SYSADOA)? Згідно з результатами оцінки за методикою Дельфі, група експертів узгодила наступні умови (Monfort et al., 2020):

1. Фенотип пацієнта визначає використання SYSADOA.
2. SYSADOA вважаються доцільними при первинному ОА (ураження колінних суглобів, кисті або стегон) і деяких типах вторинного та не вважаються доцільними — при ОА плеча, хребта, гомілковостопного суглоба й ерозивному ОА кистей.
3. SYSADOA можна призначати пацієнтам із ризиком серцево-судинних патологій, захворювань органів травлення, гіпертонії, дисліпідемії, ураження периферичних судин, цукрового діабету 2-го типу та особам зі стравохідним рефлюксом. Не було досягнуто згоди щодо призначення SYSADOA пацієнтам із захворюваннями печінки та нирок.

Основними перевагами призначення SYSADOA є вплив на больовий синдром та запальний процес у суглобі. Застосування препаратів сприяє зниженню концентрації прозапальних цитокінів у синовіальній рідині та, як наслідок, частоти загострень синовіту. Ефекти спостерігаються через 14-21 день від початку використання SYSADOA, а у довгостроковій перспективі має місце зменшення потреби в НПЗП, а отже, кількості побічних ефектів. Тривале й безперервне застосування SYSADOA чинить структурно-модифікувальний ефект за рахунок уповільнення втрати суглобового хряща та відтерміновує необхідність проведення тотального ендпротезування, що є важливою фармакоекономічною перевагою для пацієнтів.

У нещодавньому європейському систематичному огляді G. Honvo et al. (2020) було зазначено, що наразі відбувається постійний пошук нових препаратів, які б розв'язали питання структурної модифікації суглобового хряща. Також існують проблеми із безпекою добре відомих традиційних засобів. Тому сьогодні продовжується пошук альтернативних підходів до терапії, до яких можна віднести застосування похідних колагену. Важливим є те, що ці сполуки є безпечними для застосування у пацієнтів з ОА, що підтверджується результатами лабораторних досліджень на токсичність. Доступні переконливі докази того, що використання похідних колагену як дієтичної добавки може бути доречною стратегією в менеджменті хворих на ОА (Honvo et al., 2020).

Одним із засобів, доступних на фармацевтичному ринку України, є хондропротектор нового покоління Меркана®, що містить у складі запатентований хрящовий неденатурований колаген II типу (UC-II®). Застосування 1 капсули на день є дуже зручним, сприяє зменшенню больового синдрому, що знижує потребу в знеболювальних препаратах, покращує функцію суглобів та, як наслідок, самопочуття та якість життя хворих.

Практичний погляд на наукові рекомендації щодо призначення неденатурованого колагену II типу



Завідувач відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов висвітлює практичний погляд на наукові рекомендації щодо призначення хондропротектора на основі неденатурованого колагену II типу (UC-II®). Лектор нагадав, що ОА — багатогранне ураження, яке викликає запалення синовіальної оболонки суглобів, зниження її репаративної здатності, слабкість та недостатність зв'язок, міалгію, підвищує ризик руйнації хряща і втрати кісткової маси. Мета лікування ОА кульшових, колінних суглобів та кистей полягає в ліквідації синовіального запалення. Протизапальна терапія може бути локальною або системною, впливати на біль та структурне ураження. Синовіт є безпосередньою причиною клінічних симптомів і відображає структурне прогресування захворювання. Це ключовий фактор патофізіології ОА у зв'язку з активацією великої кількості прозапальних медіаторів.

Сучасні фармакологічні підходи до лікування ОА включають використання пероральних і топічних НПЗП, капсаїцин, трамadol та інтраартикулярні глюкокортикоїди. Дискутабельним питанням залишається призначення парацетамолу, гіалуронової кислоти, глюкозаміну/хондроїтину сульфату. W. Yang et al. (2021) оцінювали 12 класів SYSADOA з тривалістю спостереження

принаймні 12 місяців. Згідно з результатами метааналізу, застосування глюкозаміну та хондроїтину забезпечувало мінімальне покращення структури суглоба та клінічних симптомів, тож довгострокові переваги їх використання є сумнівними.

На противагу, достовірно вищу ефективність відзначено при застосуванні UC-II® порівняно із плацебо або комбінацією глюкозаміну з хондроїтином. Так, у дослідженні за участю 186 пацієнтів з ОА помірного і важкого ступенів через 6 місяців використання UC-II® спостерігалось більш значуще зменшення болю на 25% та поліпшення функціональних показників на 19,7% порівняно з комбінацією глюкозаміну (1500 мг/добу) з хондроїтином (1200 мг/добу). Також при застосуванні UC-II® було виявлене зменшення необхідності у НПЗП на 61% (Lugo et al., 2016).

В іншому дослідженні динаміка поліпшення стану за WOMAC при застосуванні UC-II® протягом 3 місяців була у 2,3 кращою на 90-й день, а зниження болю за ВАШ (-40%) — у 2,5 рази кращим, ніж при використанні комбінації глюкозаміну (1500 мг/добу) з хондроїтином (1200 мг/добу) (Crowley et al., 2009).

Застосування SYSADOA має доведений вплив на сповільнення процесів руйнування хряща, прозапальний та знеболювальний ефект, поліпшення функції суглобів. Метааналіз ефективності SYSADOA показав, що у короткостроковій перспективі (<3 місяців) значна частка препаратів демонструють переконливі клінічні результати, але при тривалішому використанні (від 3 до 6 місяців) більшість їх клінічних ефектів не перевищують плацебо. Водночас клінічні результати UC-II® покращуються при довгостроковому застосуванні (Liu et al., 2018).

Переваги використання UC-II® та його фізіологічні механізми дії



Із доповіддю про обґрунтування переваг використання UC-II® та його фізіологічні механізми дії у форматі онлайн виступила к. мед. н., членкиня Академії харчування і дієтології (FAND) та Американського коледжу харчування (FACN) Віджая Джутуру. Спікерка підкреслила, що у світі існує глобальна тенденція до збільшення кількості захворювань ОА колінного суглоба. За наявними даними, 52% респондентів віком >40 років відчували біль у суглобах протягом останнього місяця, з яких 44% мають встановлений діагноз ОА, а 82% зацікавлені в ефективному застосуванні харчових добавок для суглобів.

На сьогодні кількість фармацевтичних продуктів для суглобів, що мають у своєму складі колаген, становить близько 30%, — це одна з найпоширеніших сполук на ринку харчових добавок. Колаген являє собою білок людського організму, що є основою для формування кісток, м'язів, шкіри та сполучної тканини. Існує багато типів колагену, проте саме II тип дуже важливий для хрящової тканини.

UC-II® — це потрійна спіраль із біоактивними ділянками, що називаються епітопами. Вони допомагають неденатурованому колагену II типу зв'язуватися із пеєровими бляшками у тонкому кишечнику, що обґрунтовує унікальний механізм його дії у вигляді оральної толерантності. Після зв'язування дендритна клітина пеєрової бляшки визначає, що даний антиген безпечний для організму, і починає активацію клітин імунної системи — Т-регуляторних лімфоцитів. Важливість регуляторних Т-клітин зумовлена їх здатністю досягати місця запалення та руйнації суглобового хряща та виділяти потужні протизапальні цитокіни — інтерлейкін-10 (IL-10) і трансформуючий фактор росту β (TGF-β).

IL-10 пригнічує синтез IL-1 та фактора некрозу пухлин синовіоцитів, тому останні не стимулюють хондроцити до вивільнення агресивних ферментів і оксиду азоту. TGF-β стимулює синтез хондроцитами компонентів матриксу хряща: колагену, хондроїтину сульфату, гіалуронової кислоти. Таким чином, застосування UC-II® сприяє ремоделюванню хряща та покращує фізичну активність.

Молекула неденатурованого колагену II типу (UC-II®) вивчається протягом 20 років. За цей час було виконано велику кількість доклінічних, експериментальних та клінічних досліджень. Так, у нещодавньому дослідженні, що проводилося в Німеччині, оцінювали вплив неденатурованого колагену II типу (UC-II®) на покращення гнучкості та зменшення дискомфорту в суглобах у здорових осіб при фізичному навантаженні.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вже через 2 місяці гнучкість у колінних суглобах у групі UC-II® була значно кращою порівняно із плацебо, а через 6 місяців цей результат у 15 разів перевершив плацебо. Крім того, у групі, що приймала неденатурований колаген II типу (UC-II®), щоденна кількість пройдених кроків була на 747 більшою, ніж при застосуванні плацебо вже через 6 місяців застосування. За результатами іншого дослідження на експериментальній моделі остеоартриту С. Orhan (2021), застосування неденатурованого колагену II типу (UC-II®) протягом 21 дня зумовлювало зменшення маркерів запалення, таких як ІЛ-6, TNF-α, С-реактивного білка та ін.

Таким чином, неденатурований колаген II типу (UC-II®) — це хондропротектор наступного покоління, що сприяє відновленню суглобового хряща та покращенню гнучкості суглобів. Він клінічно довів свою здатність знижувати потребу в додатковому знеболенні та краще за глюкозамін із хондроїтином зменшував дискомфорт та покращував гнучкість суглобів.

Ефективність застосування UC-II® (Меркана®): результати дослідження



Результатами власного дослідження ефективності застосування неденатурованого колагену II типу Меркана® у хворих на ОА поділився **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко**. Доповідач зауважив, що основними ланками патогенезу виникнення первинного ОА є зниження синтезу колагену і глікозаміногліканів, що викликає зневоднення, зменшення еластичності хряща й надалі — розволокнення, стоншення, тріщини та ерозії хряща.

Колаген становить 50-70% сухого залишку суглобового хряща. Він підтримує тривимірну міцність хряща та утримує агрегани. При ОА зменшується надходження до хондроцитів «будівельного матеріалу» для біосинтезу колагену та протеогліканів, мінералів, необхідних для підтримання життєдіяльності самих хондроцитів, що стає причиною їх виснаження, зниження функціональної активності й передчасної загибелі. Починаючи приблизно з 25-річного віку, синтез колагену зменшується. Також із віком змінюється співвідношення типів колагенів у тканинах:

він стає жорсткішим, що погіршує стан тканин, які містять колаген, включно із хрящами суглобів (Kumar et al., 2015).

Враховуючи перераховані аспекти, група українських науковців провела дослідження щодо ефективності, переносимості та впливу на метаболізм хрящової тканини UC-II® (Меркана®) у хворих на ОА колінних суглобів.

Критеріями включення у дослідження були:

- фізично активні хворі обох статей віком від 18 років;
- одно- чи двобічний ОА колінних суглобів II-III рентгенологічної стадії за класифікацією Келгрена — Лоуренса;
- оцінка за субшкалою болю WOMAC ≥ 4 бали та субшкалою фізіологічних функцій WOMAC ≥ 4 бали через 30 днів після припинення попереднього лікування.

Загалом у дослідження було включено 30 осіб (більша частка — жінки, середній вік — 64 роки) за середньої тривалості захворювання ОА 10 років. У 63,3% пацієнтів спостерігалася поліартрикулярна форма артрити, в 26,7% — олігоартрит, у 10% — моноартрит. В усіх хворих до патологічного процесу були залучені колінні суглоби. 3-поміж супутніх патологій переважала артеріальна гіпертензія, яку відзначали більш ніж у половини учасників. Серед інших коморбідностей були варикозне ураження нижніх кінцівок, сечокам'яна та жовчнокам'яна хвороба, цукровий діабет.

Пацієнти отримували UC-II® (Меркана®) у дозі 40 мг/добу перорально протягом 180 днів. Оцінка ефективності включала відповідь на лікування за WOMAC та індексом Лекена, зміну частоти застосування НПЗП, а також динаміку рівня С-телопептиду колагену II типу сечі (uCTX-II), який є маркером деструкції хрящової тканини, і показників товщини хряща колінного суглоба та синовіту (за його наявності) шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) відповідно до рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (EULAR). Товщину хряща визначали у трьох відділах (медіальному, середньому, латеральному) та відображали для розрахунку як середнє значення цих показників для кожного суглоба окремо. Переносимість терапії аналізували за суб'єктивними та об'єктивними даними.

Високу точність УЗД змін хряща колінного суглоба у хворих на ОА було доведено при порівнянні даних УЗД та артроскопії (як «золотого стандарту» діагностики змін суглобового хряща). Кореляція ступеня тяжкості ушкодження хряща за даними УЗД та артроскопії виявилася високою для ділянки борозни, достовірною для медіального відростка і недостовірною — для латерального. При цьому сума оцінок у всіх трьох ділянках хряща колінного суглоба продемонструвала найвищу кореляцію (Saarakkala et al., 2012).

У результаті застосування хондропротектора Меркана® по одній капсулі на день протягом шести місяців було констатоване стабільне покращення показників за WOMAC протягом всього періоду прийому засобу. Достовірне поліпшення стану хворих спостерігалось з першого місяця використання зі стабільним наростанням позитивної динаміки показників за WOMAC протягом всієї тривалості застосування хондропротектора Меркана® та через 6 місяців становило 33% від початкового рівня. Аналогічні дані були отримані щодо функціонального стану суглобів і оцінки за індексом Лекена: ефективність засобу склала 25% через шість місяців безперервного прийому.

Слід зазначити, що 30% хворих припинили приймання НПЗП, що підтверджує ефективність UC-II® у зменшенні больового синдрому. За весь період дослідження в жодного хворого не відзначали побічні ефекти, потенційно пов'язані з прийманням досліджуваного препарату. Переносимість Меркани було сприятливою, всі хворі завершили дослідження.

При оцінюванні маркера деструкції хряща uCTX-II дослідники відзначили його зростання на четвертому тижні прийому, що може бути пояснено тим, що підвищення гідрофільності суглобового хряща на тлі застосування препарату збільшує інтенсивність обміну між матриксом та синовіальною рідиною, що зумовлює вимивання деградованого колагену (Huang et al., 2018). Вже через три місяці від початку дослідження спостерігалось достовірне зниження рівня uCTX-II на 5,6%.

Збільшення сумарного значення товщини суглобового хряща за даними УЗД становило 5,6% протягом шести місяців для правого коліна і 17,6% — для лівого. Отримані результати співпадають із висновками дослідження SEKOIA, яке підтвердило кореляцію між сповільненням прогресування ОА колінного суглоба і зменшенням об'єму втрати хряща, що було підтверджено даними магнітно-резонансної томографії та рентгенологічним обстеженням (Pelletier et al., 2013). Це обґрунтовує висновок, що застосування хондропротектора Меркана® впливає на підвищення гідрофільності суглобових хрящів за рахунок позитивних репаративних змін під дією UC-II®.

Таким чином, Меркана® продемонструвала ефективність щодо клінічних проявів, метаболічних розладів хряща та його УЗД-характеристик, хороший профіль безпеки й достовірну різницю в ефективності між 3-м і 6-м місяцями терапії, що свідчить на користь тривалого застосування препарату впродовж не менш ніж шести місяців.

Підготувала **Ольга Загора**



ДАЙДЖЕСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Отримано експериментальні результати лікування ревматоїдного артриту за допомогою перепрограмованих клітин, що виділяють ліки

Наразі доступні результати експериментального дослідження на мишах, в якому спеціально створені перепрограмовані клітини автоматично виділяли біологічний препарат у відповідь на запалення з мінімальними побічними ефектами. Ці клітини зменшували запалення і запобігали ерозії кісток на мишачій моделі ревматоїдного артриту. Кінцевою метою дослідницької групи є розробка терапії для людей, які страждають на ревматоїдний артрит.

Дослідники з Медичної школи Вашингтонського університету (США) створили генно-інженерні клітини із технологією редагування геному CRISPR-Cas9. Препарат зменшує запалення у суглобах, зв'язуючись з інтерлейкіном 1 (ІЛ-1). Імплантат складається із тканого каркаса, покритого сконструйованими клітинами хряща. Такий підхід є вельми перспективним, адже дозволяє обрати індивідуальну стратегію лікування з найефективнішим препаратом у конкретного пацієнта. Також цей метод має великий потенціал для терапії інших ревматичних захворювань, зокрема ювенільного артриту.

Як зауважив провідний дослідник, професор **Farshid Guilak**, лікарі під час курації пацієнтів із ревматоїдним артритом у рутинній практиці часто використовують ін'єкційний або інфузійний методи введення протизапальних біологічних засобів. Однак ці препарати можуть викликати значні побічні ефекти при тривалому застосуванні та у досить високих дозах. У межах експерименту науковці використовували технологію CRISPR для перепрограмування генів у стовбурових клітинах. Згодом вони створили невеликий хрящовий імплантат, посіявши клітини на тканини каркаса, і помістили їх під шкіру мишей. Завдяки такому підходу клітини залишаються в організмі протягом тривалого часу і виділяють ліки за появи ознак запалення.

F. Guilak і його команда ще раніше були розроблені каркаси, які згодом вони покривали стовбуровими клітинами, а потім імплантували під шкіру або у суглоби для формування хряща. Ця стратегія дозволяє дослідникам імплантувати розроблені хрящові клітини таким чином, що вони не зникають через кілька днів і можуть зберігатися протягом кількох і більше місяців.

Співавтор першого дослідження, професор **Yunrak Choi** зазначив, що вчені зосередилися на ерозії кісток, оскільки вона є великою проблемою для пацієнтів із ревматоїдним артритом, що неефективно лікується сучасними біопрепаратами. При використанні методів візуалізації для уважного вивчення кісток тварин науковці виявили, що такий підхід запобігає ерозії кісток. «Ми дуже раді цьому досягненню, яке, схоже, задовольняє важливу нерозв'язану клінічну потребу», — прокоментував професор.

F. Guilak співпрацював із професоркою **Christine Pham**, яка пояснила, що хоча біологічні препарати зробили революцію у лікуванні запальних артритів, їх постійне застосування часто призводить до несприятливих подій, включно із підвищеним ризиком інфекції. Ідея активації таких ліків у відповідь на загострення артриту надзвичайно цікава, адже даний підхід може обмежити небажані ефекти, що супроводжують постійне приймання біологічних засобів у високих дозах.

Багато пацієнтів з артритом змушені самостійно робити собі ін'єкції щодня, щотижня або раз на два тижні, інші ж відвідують кабінет лікаря кожні кілька місяців, щоб отримати інфузію одного із біопрепаратів. За словами **Kelsey H. Collins**, к. мед. н. та співавтора дослідження, в експерименті було

показано, що живу тканину можна перетворити на систему доставки ліків. Даний підхід також допомагає зрозуміти, чому деякі біологічні препарати можуть мати обмежений ефект при ревматоїдному артриті. Це не тому, що вони не зв'язуються із потрібною терапевтичною мішенню, а, найімовірніше, через те, що ін'єкційні ліки чинять недовговічний ефект порівняно з автоматично контрольованим рівнем препарату, що виділяється імплантованими клітинами.

Дослідники продовжують експериментувати із CRISPR-Cas9 і стовбуровими клітинами. Вони навіть створюють клітини, які можуть доправляти більш ніж один препарат у відповідь на різні тригери запалення.

За матеріалами www.medicine.wustl.edu

Тривале застосування стероїдів при ревматоїдному артриті пов'язане з підвищенням серцево-судинного ризику

Щомісяця використання глюкокортикостероїдів (ГКС) у пацієнтів середнього віку з ревматоїдним артритом (РА) збільшує у них імовірність розвитку серйозної несприятливої серцево-судинної (СС) події незалежно від вихідного серцево-судинного ризику.

Як зазначає **Бет Воллес**, доцент кафедри внутрішньої медицини Мічиганського університету (США), до половини пацієнтів із РА використовують ГКС протягом тривалого часу. Довгострокове застосування препаратів цієї групи поширене серед осіб із РА та основними факторами СС-ризiku, такими як гіперліпідемія, цукровий діабет, гіпертензія і куріння. Однак, на думку дослідників, наразі мало відомо про додаткові ефекти тривалого використання глюкокортикоїдів щодо ризику серйозних несприятливих подій (MACE) при РА, особливо через те, що традиційні супутні захворювання можуть ускладнювати його оцінку.

Було проведене ретроспективне когортне дослідження, що ґрунтувалося на даних 26 239 пацієнтів із РА, які хоча б один раз відвідали ревматолога протягом 2013-2017 рр. Під наглядом перебували тільки дорослі пацієнти віком 40-90 років (85% чоловіків), жоден з яких не мав інших ревматологічних станів, що передують MACE, або застійної серцевої недостатності протягом попередніх п'яти років.

Дослідники скорегували свій аналіз з урахуванням демографічних характеристик учасників, звернення по медичну допомогу, тривалого використання ГКС (понад 90 днів), метотрексату або біопрепаратів, а також вихідного СС-ризiku на основі шкали оцінки ризику серцево-судинних захворювань для ветеранів (VARSCVD). У цьому інструменті використовуються дані про вік, стать, расову належність, куріння, систолічний артеріальний тиск, рівень холестерину, цукровий діабет та застосування гіпотензивних засобів для оцінки ризику MACE протягом наступних п'яти років. П'ятирічний ризик до 3% вважався низьким, 3-9% — середнім та понад 9% — високим.

Середній 5-річний ризик MACE на основі шкали VARSCVD становив 5,7%. Протягом першого року спостереження 23% пацієнтів, зокрема 24% із високим ризиком, отримували ГКС не менш ніж 90 днів. Інцидент MACE стався у 3,2% осіб загалом та у 4,9% із групи високого ризику. Середній час до інциденту MACE був 25 місяців.

За матеріалами www.medscape.com

Ключові принципи діагностики й терапії пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – поширене генетичне захворювання серця, що спостерігається у популяціях по всьому світу. Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська асоціація серця (AHA) у співпраці з міжнародними науковими спільнотами 2020 р. розробили настанову щодо діагностики й лікування пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією. Рекомендації призначені для осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або ризиком їх розвитку та покликані допомогти клініцистам у прийнятті рішень щодо ведення таких хворих.

ГКМП: клінічні ознаки, етіологія, патофізіологія

Успадкована за автосомно-домінантним типом, відповідно до статі ГКМП розподіляється однаково, хоча у жінок ця патологія діагностується рідше, ніж у чоловіків. Поширеність ГКМП залежить від віку і може мати расові/етнічні відмінності (Burns et al., 2018). Повідомляється, що поширеність безсимптомної гіпертрофії у молодих осіб у США коливається від 1:200 до 1:500, симптоматична ж серед дорослих оцінюється у <1:3000 (Semsarian et al., 2015). Однак справжній тягар хвороби набагато більший з огляду на високу частоту недиагностованих випадків у загальній популяції (Maron et al., 2016).

ГКМП характеризується переважно розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за відсутності іншого серцевого, системного або метаболічного захворювання, здатного викликати гіпертрофію. ГКМП може супроводжуватися появою різних симптомів, серцевим нападом/шумом, аномаліями на електрокардіограмі (ЕКГ) у 12 відведеннях тощо.

Крім того, у пацієнтів зустрічаються інші клінічні стани, які спричиняють труднощі у діагностуванні. Приміром, це вторинна ГЛШ, яка іноді фенотипово перекривається із ГКМП, ремоделювання серця, що часто характерне для професійних спортсменів, а також морфологічні зміни, пов'язані з тривалою системною гіпертензією (наприклад, при гіпертонічній кардіоміопатії). На додачу, предметом діагностичних дилем можуть бути гемодинамічна обструкція, викликана лівобічними обструктивними ураженнями (як-то клапанний/підклапанний стеноз), або обструкція після апікального інфаркту та стресова кардіоміопатія (Keegan et al., 2006; Sherrid et al., 2020). Щоб відрізнити ГКМП від фізіологічної ГЛШ слід використовувати різні клінічні маркери та стратегії тестування.

Клінічний діагноз ГКМП у дорослих пацієнтів може бути встановлений методом візуалізації за допомогою 2D-ехокардіографії (ЕхоКГ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця й судин, що показує кінцево-діастолічну товщину перегородки ЛШ ≥ 15 мм за відсутності іншої причини гіпертрофії (Geske et al., 2018; Maron, 2018). Більш обмежена гіпертрофія (13–14 мм) може бути діагностичною за наявності у члена сім'ї пацієнта із ГКМП або у поєднанні з позитивним результатом генетичного тестування.

Із кінця ХХ ст. ГКМП стали розглядати як моногенну патологію серця, що допомогло визначати клінічно гетерогенне захворювання на основі єдиного генетичного субстрату (Burke et al., 2016). На даний час 1 із 8 або більше генів, що кодують білки серцевого саркомеру (або пов'язаних із ним структур), причетні до розвитку ГЛШ як невід'ємної умови ГКМП. Серед пацієнтів із ГКМП у 30–60% ідентифіковано патогенний або ймовірний патогенний генетичний варіант. Проте значна частка хворих не мають жодних доказів генетичної етіології патології, включно з тими, в котрих немає підтверджених сімейних випадків ГКМП (до 40%) (Ingles et al., 2017). Таким чином, інші нові патофізіологічні механізми можуть бути відповідальними або спричиняти фенотипічну експресію в осіб із ГКМП.

Серед пацієнтів із ГКМП та патогенним варіантом гена в саркомерних білках найпоширенішими є ген, що кодує ізоформу бета-тяжкого ланцюга міозину (MYH7), та міозин-зв'язувальний білок С3 (MYBPC3), виявлені у 70% випадків. Хоча при ГКМП може спостерігатися нормальна тривалість життя без обмежувальних симптомів або потреби в медикаментозному лікуванні, деякі хворі мають серйозні клінічні наслідки, пов'язані з даною патологією.

Ризик спричинених ГКМП несприятливих явищ упродовж життя може бути вищим в осіб із патогенними варіантами саркомерного гена або у пацієнтів зі встановленим діагнозом у ранньому віці (Ho et al., 2018). Так, у 30–40% хворих на ГКМП відзначають:

- прогресувальні обмежувальні симптоми через розвиток обструкції вихідного тракту (ВТЛШ) або діастолічної дисфункції ЛШ;
- симптоми серцевої недостатності (СН), пов'язані з систолічною дисфункцією;
- фібриляцію передсердь (ФП) із ризиком тромбоемболічного інсульту;
- раптові фатальні події.

У пацієнтів із ГКМП, які мають одне із зазначених ускладнень або ризик їх розвитку, застосування сучасних методів серцево-судинної терапії та втручань знижує рівень смертності до <1% на рік (Maron, 2018). Однією з еволюційних стратегій стала стратифікація ризику на основі основних неінвазивних маркерів, які можуть ідентифікувати дорослих хворих на ГКМП із найбільшою імовірністю раптової серцевої смерті (РСС), які згодом є кандидатами на встановлення імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Зниження показників РСС при ГКМП змістило акцент на СН як ключову причину захворюваності та смертності, а отже, найбільш незадоволену потребу в лікуванні дорослих пацієнтів із ГКМП.

Патофізіологія ГКМП включає наявність динамічної обструкції ВТЛШ, мітральної регургітації (МР), діастолічної дисфункції ЛШ, ішемії міокарда, аритмій та вегетативних порушень. У пацієнта із ГКМП клінічний результат може бути визначено на основі одного з цих компонентів, або ж він може бути наслідком їх складної взаємодії. Відповідно, необхідно розглядати потенційну наявність даних аномалій у межах комплексної клінічної оцінки та їх вплив на ведення хворих.

Діагностика, початкове обстеження та подальше спостереження

Для пацієнтів із ГКМП або ризиком її розвитку рекомендоване спільне прийняття рішень разом із лікарем при розробці плану терапії (*I, B-NR*). Він включає генетичну оцінку, фізичну активність, аспекти способу життя, вибір лікування, а також обговорення переваг і ризиків, очікуваних результатів та можливості для хворого висловити свої уподобання й побоювання (Ahmad et al., 2019; Lafreniere-Roula et al., 2019). Було показано, що такий підхід підвищує впевненість у прийнятті клінічних рішень та покращує результати для здоров'я.

Застосування класу рекомендацій та рівня доказовості при оцінюванні клінічних стратегій, терапевтичних втручань і методів або діагностичних інструментів при лікуванні пацієнтів

Клас (сила) рекомендації

- клас I (сильна): переваги >>> ризики
- клас IIa (помірна): переваги >> ризики
- клас IIa (слабка): переваги $\geq$ ризики
- клас III: переваг немає (помірна): переваги = ризики
- клас III: шкода (сильна): ризики > переваги

Рівень (якість) доказів

Рівень А

- докази високої якості з більш ніж 1 РКД
- метааналіз даних високоякісних РКД
- ≥ 1 РКД, підкріплене даними якісних реєстрових досліджень

Рівень B-R (рандомізовані)

- докази помірної якості з ≥ 1 РКД
- метааналіз даних РКД помірної якості

Рівень B-NR (нерандомізовані)

ЕхоКГ

В осіб із підозрою на ГКМП слід насамперед виконати комплексну оцінку та розгорнутий аналіз анамнезу, зокрема сімейного у трьох поколіннях (*I, B-NR*). Пацієнтам із підозрою на ГКМП при первинному обстеженні рекомендовано трансторакальну ЕхоКГ (*I, B-NR*) (Afonso et al., 2008; Nagueh et al., 2011). Якщо у хворих на ГКМП немає змін клінічного статусу/проявів, дану процедуру варто проводити кожні 1–2 роки для оцінки ступеня гіпертрофії міокарда, динамічної обструкції ВТЛШ, МР та функції міокарда (*I, B-NR* для дорослих; *I, C-LD* для дітей) (Norris et al., 2019; Balaji et al., 2019). Пацієнтам із ГКМП, у яких відзначено зміну клінічного статусу або нові прояви, доцільною є повторна трансторакальна ЕхоКГ (*I, B-NR*) (Geske et al., 2007; Rakowski, Carasso, 2007).

Пацієнтам із ГКМП та градієнтом ВТЛШ у спокої <50 мм рт. ст. рекомендоване проведення трансторакальної ЕхоКГ із провокаційними пробами (*I, B-NR*) (Kumar et al., 2018; Joshi et al., 2011). У симптомних хворих на ГКМП, які не мають градієнта відтоку ЛШ у спокої або провокованого показника ≥ 50 мм рт. ст., слід виконати процедуру з фізичним навантаженням для виявлення динамічної обструкції ВТЛШ (*I, B-NR*) (Ayoub et al., 2017; Reant et al., 2018).

В осіб із ГКМП, які перенесли септальну мієктомію, рекомендовано інтраопераційну трансезофагеальну ЕхоКГ для оцінки анатомії/функції мітрального клапана та адекватності проведення септальної мієктомії (*I, B-NR*) (Nampiaparampil et al., 2018). У пацієнтів із ГКМП, які отримали алкогольну септальну абляцію, доцільною є трансторакальна чи інтраопераційна трансезофагеальна ЕхоКГ із внутрішньокоронарним введенням контрастної рідини у септальні гілки (*I, B-NR*) (Nagueh et al., 2015; Faber et al., 2004). Пацієнтам із ГКМП, які перенесли септальну редукційну терапію (СРТ), рекомендоване виконання трансторакальної ЕхоКГ протягом 3–6 місяців після процедури для оцінки її результатів (*I, B-NR*) (Ommen et al., 2005; Sorajja et al., 2008).

У родичів першого ступеня споріднення хворих на ГКМП слід проводити трансторакальну ЕхоКГ як частину початкового сімейного скринінгу та періодичного спостереження (*I, B-NR*) (Douglas et al., 2011; Melacini et al., 2010). У пацієнтів із позитивним генотипом або негативним фенотипом рекомендовано виконувати серійну ЕхоКГ із періодичними інтервалами залежно від віку (1–2 роки – у дітей та підлітків, 3–5 років – у дорослих) та змін клінічного статусу (*I, B-NR*) (Maurizi et al., 2019; Norris et al., 2019).

Для пацієнтів із ГКМП трансезофагеальна ЕхоКГ може бути корисною, якщо дані трансторакальної виявилися непереконливими для прийняття клінічних рішень щодо фармако-терапії, а також при плануванні мієктомії, для виключення субаортальної мембрани / МР, вторинних щодо структурних змін мітрального клапана, а також з метою оцінки доцільності алкогольної септальної абляції (*IIa, C-LD*) (Nampiaparampil et al., 2018).

В осіб із ГКМП, у яких при проведенні трансторакальної ЕхоКГ не вдалося отримати переконливих результатів щодо наявності апікальної ГКМП/аневризми або атипової картини гіпертрофії, варто застосувати внутрішньовенне введення підсилювача ультразвуку, особливо якщо інші методи візуалізації, такі як МРТ серця й судин, недоступні або протипоказані (*IIa, B-NR*) (Thanigaraj et al., 2000; Porter et al., 2018). Для безсимптомних пацієнтів із ГКМП, що не мають градієнта відтоку ЛШ у спокої або провокованого показника ≥ 50 мм рт. ст. при стандартній трансторакальній ЕхоКГ, процедура з фізичним навантаженням є розумною для виявлення динамічної обструкції ВТЛШ (*IIa, C-LD*) (Joshi et al., 2011; Reant et al., 2018).

МРТ серця й судин

Пацієнтам із підозрою на ГКМП, у яких дані ЕхоКГ є непереконливими, для діагностичного уточнення показано МРТ (*I, B-NR*). Також цей метод є доцільним для осіб із ГЛШ, у яких підозрюють альтернативний діагноз, зокрема інфільтративну патологію / хворобу накопичення або порушення роботи серцево-судинної системи (*I, B-NR*) (Hindieh et al., 2017; Bois et al., 2017).

Для хворих на ГКМП, що ідентифіковані як група високого ризику РСС, або в яких рішення про продовження носіння ІКД після клінічної оцінки (включає особистий/сімейний анамнез, ЕхоКГ та амбулаторний ЕКГ-моніторинг) залишається невизначеним, корисно провести МРТ для встановлення товщини стінки, фракції викиду (ФВ) / апікальної аневризми ЛШ та ступеня фіброзу міокарда за відстроченого контрастування (*I, B-NR*) (Rowin et al., 2017; Mentias et al., 2018).

Особам з обструктивною ГКМП, у яких анатомічні особливості обструкції на ЕхоКГ є непереконливими, показано МРТ для вибору та планування СРТ (*I, B-NR*) (Patel et al., 2015; Sherrid et al., 2016). У пацієнтів із ГКМП з метою стратифікації ризику РСС можна розглянути періодичну (кожні 3–5 років) повторну МРТ із контрастуванням для оцінки морфологічних змін, включно із ФВ, розвитком апікальної аневризми або товщини стінки ЛШ (*IIb, C-EO*).

У дорослих пацієнтів із підозрою на ГКМП може бути розглянуто комп'ютерну томографію (КТ) серця, якщо ЕхоКГ є неінформативною, а МРТ серця й судин недоступна (Zhao et al., 2014).

Оцінка серцевого ритму

Хворим на ГКМП рекомендовано проводити ЕКГ у 12 відведеннях під час первинної оцінки та в межах періодичного спостереження (кожні 1–2 роки) (*I, B-NR*) (Zorzi et al., 2018; Maron, 2001). Окрім того, необхідно виконувати 24–48-годинний амбулаторний ЕКГ-моніторинг що 1–2 роки для виявлення пацієнтів, які знаходяться у групі ризику РСС, а також для контролю аритмій (*I, B-NR*) (Monserat et al., 2003; Adabag et al., 2005).

Особам із ГКМП, у яких розвивається серцебиття або запаморочення, рекомендований розширений (>24 год) ЕКГ-моніторинг або запис подій, які не слід вважати діагностичними, якщо у пацієнтів не було симптомів під час спостереження (*I, B-NR*) (Shen et al., 2017). У родичів першого ступеня споріднення хворих на ГКМП слід проводити ЕКГ у 12 відведеннях як складову алгоритму скринінгу (*I, B-NR*) (Zorzi et al., 2018; Maron, 2001).

Початок на попередній стор.

У пацієнтів із ГМКП та додатковими факторами ризику ФП, як-от дилатація лівого передсердя, похилий вік та СН III-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), що мають показання для антикоагулянтної терапії, розширений амбулаторний моніторинг є доцільним для скринінгу на ФП у межах первинної оцінки та періодичного спостереження (кожні 1-2 роки) (IIa, B-NR). У дорослих із ГМКП без факторів ризику ФП та кандидатів для проведення антикоагуляції може бути розглянутий розширений амбулаторний моніторинг для визначення безсимптомної пароксизмальної ФП як компонент первинного обстеження та періодичного спостереження (що 1-2 роки) (IIb, B-NR) (Rowin et al., 2017; van Velzen et al., 2017).

Ангіографія та інвазивна гемодинамічна оцінка

Пацієнтам із ГМКП, які є кандидатами для СРТ та мають невизначеність щодо наявності або тяжкості ВТЛШ унаслідок неінвазивних візуалізаційних досліджень, рекомендовано інвазивну гемодинамічну оцінку з катетеризацією серця (I, B-NR) (Prasad et al., 2016; Geske et al., 2011). Хворим на ГМКП із симптомами або ознаками ішемії міокарда слід виконати коронарографію (КТ або інвазивну) (I, B-NR) (Sorajja et al., 2003).

Особам із ГМКП, які мають високий ризик коронарного атеросклерозу, перед мієктомією рекомендоване проведення коронарографії (КТ або інвазивної) (I, B-NR) (Thalji et al., 2013).

Навантажувальне тестування

Для симптомних пацієнтів із ГМКП, які не мають градієнта відтоку ЛШ у спокої або провокованого показника ≥ 50 мм рт. ст. на трансторакальній ЕхоКГ, рекомендовано додати до процедури фізичне навантаження для кількісного визначення динамічної обструкції ВТЛШ (I, B-NR) (Maron et al., 2006; Ciampi et al., 2002). У хворих на необструктивну ГМКП та прогресувальну СН (III-IV ФК за NYHA незважаючи на фармакотерапію відповідно до рекомендацій) слід проводити кардіопульмональне навантажувальне тестування, щоб визначити ступінь функціональних обмежень та допомогти у відборі кандидатів для трансплантації серця або механічної підтримки кровообігу (I, B-NR). В осіб із ГМКП навантажувальні тести є доцільними для оцінки функціональної спроможності та отримання прогностичної інформації в межах первинної оцінки (IIa, B-NR) (Coats et al., 2015; Magri et al., 2016).

Для безсимптомних пацієнтів із ГМКП, які не мають градієнта відтоку ЛШ у спокої або провокованого показника ≥ 50 мм рт. ст. на стандартній трансторакальній ЕхоКГ, варто додати до процедури фізичне навантаження для виявлення та кількісного визначення динамічної обструкції ВТЛШ (IIa, C-LD) (Reant et al., 2018; Argulian et al., 2013). У хворих на обструктивну ГМКП, які розглядаються для проведення СРТ та мають невизначену функціональну спроможність, навантажувальне тестування також може бути розумним вибором (IIb, C-EO). На додаток, в осіб із ГМКП, у котрих функціональну здатність не встановлено, навантажувальні тести можна проводити що 2-3 роки (IIb, C-EO).

Генетичний та сімейний скринінг

В осіб із ГМКП рекомендовано провести оцінку сімейної спадковості, включно з сімейним анамнезом трьох поколінь, як частину первинного обстеження (I, B-NR) (Ahmad et al., 2019; Lafreniere-Roula et al., 2019). Також генетичне тестування у хворих є корисним для з'ясування генетичної основи, щоб полегшити ідентифікацію членів сім'ї, що мають ризик розвитку ГМКП (I, B-NR) (Bagnall et al., 2018; Ingles et al., 2019). Для пацієнтів з атипичною клінічною картиною ГМКП або у разі підозри на наявність іншого генетичного захворювання доцільним є генетичне тестування на ГМКП та інші генетичні причини незрозумілої гіпертрофії серця (I, B-NR) (Desai et al., 2011).

При проведенні генетичного тестування пробанду із ГМКП спершу мають бути включені гени, що потенційно здатні спричинити захворювання, як-то MYH7, MYBPC3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3 та ACTC1

(I, B-NR) (Richards et al., 2015; Ouellette et al., 2018). Родичам першого ступеня споріднення пацієнтів із ГМКП слід запропонувати як клінічний скринінг (ЕКГ та 2D-ЕхоКГ), так і каскадне генетичне тестування при виявленні у пробанду патогенного / ймовірного патогенного варіанта (I, B-NR) (Jensen et al., 2013; Lafreniere-Roula et al., 2019).

У родинах, де раптова безпричинна смерть відбулася після патологоанатомічного діагнозу ГМКП, посмертне генетичне тестування є корисним для полегшення каскадного генетичного тестування та клінічного обстеження родичів першого ступеня споріднення (I, B-NR) (Semsarian et al., 2015; Bagnall et al., 2016). Пацієнтам із ГМКП, які пройшли генетичне тестування, рекомендовано виконувати серійну повторну оцінку клінічної значущості ідентифікованого варіанта гена(-в), що може вплинути на діагностику та каскадне генетичне тестування членів сім'ї (I, B-NR) (Manrai et al., 2016; Mathew et al., 2018).

У пацієнтів із ГМКП користь генетичного тестування для оцінки ризику РСС не визначено (IIb, B-NR) (Ingles et al., 2017).

В осіб із позитивним генотипом чи негативним фенотипом ГМКП рекомендовано проводити серійну клінічну оцінку, ЕКГ та візуалізацію серця з періодичними інтервалами залежно від віку (кожні 1-2 роки – у дітей і підлітків та 3-5 років – у дорослих) та зміни клінічного стану (I, B-NR) (Maurizi et al., 2019; Norrish et al., 2019). У хворих, які є генотип-позитивними / фенотип-негативними щодо ГМКП, встановлення ІКД у межах первинної профілактики не рекомендоване (III: переваги відсутні, B-NR) (Lafreniere-Roula et al., 2019; Vermeer et al., 2017).

Оцінка ризику РСС

У пацієнтів із ГМКП слід проводити комплексну систематичну неінвазивну оцінку ризику РСС під час первинного обстеження та потім кожні 1-2 роки, що має включати визначення таких факторів ризику, як (I, B-NR) (Rowin et al., 2020; Marstrand et al., 2020):

1. Особистий анамнез зупинки серця або стійких шлуночкових аритмій.
2. Особистий анамнез випадків непритомності з підозрою на аритмії.
3. Сімейний анамнез близьких родичів щодо РСС, пов'язаної з ГМКП, зупинки серця або стійких шлуночкових аритмій.
4. Максимальна товщина стінки ЛШ, ФВ, апікальна аневризма.
5. Епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії при безперервному амбулаторному ЕКГ-моніторингу.

В осіб із ГМКП, що не входять до групи високого ризику РСС, або в яких рішення про продовження носіння ІКД після клінічної оцінки залишається невизначеним, слід провести МРТ серця й судин для визначення товщини стінки ЛШ, ФВ, апікальної аневризми та ступеня фіброзу міокарда (I, B-NR) (Maron et al., 2019; Mentias et al., 2018). У пацієнтів віком від 16 років із ГМКП за допомогою ЕхоКГ доцільно оцінити діаметр лівого передсердя і максимальний градієнт ВТЛШ для обчислення приблизного 5-річного ризику раптової смерті, який може бути корисним під час спільного прийняття рішень щодо встановлення ІКД (IIa, B-NR) (O'Mahony et al., 2018).

Встановлення ІКД у пацієнтів групи високого ризику

В осіб із ГМКП важливою є індивідуальна клінічна оцінка при визначенні прогностичної сили маркерів ризику окремого пацієнта, а також спільне детальне обговорення доказів, користі та ризиків, асоційованих з ІКД (I, C-EO) (Maron et al., 2019; Vriesendorp et al., 2013). Хворим на ГМКП та із раніше підтвердженою зупинкою серця або стійкою шлуночковою тахікардією рекомендовано встановити ІКД (I, B-NR) (Maron et al., 2019; O'Mahony et al., 2018).

Дорослим із ГМКП з ≥ 1 основним фактором ризику РСС доцільно запропонувати встановлення ІКД (IIa, B-NR). Ці чинники ризику включають такі, як (Rowin et al., 2020; Marstrand et al., 2020):

- раптова смерть, що точно чи ймовірно пов'язана із ГМКП у ≥ 1 родича першого ступеня споріднення або близьких родичів віком ≤ 50 років;
- масивна ГЛШ ≥ 30 мм у будь-якому сегменті ЛШ;
- нещодавні епізоди непритомності з підозрою на аритмію (тобто малоімовірно, що вони мають нейрокардіогенну етіологію або пов'язані з обструкцією ВТЛШ);
- апікальна аневризма ЛШ незалежно від розміру;
- систолічна дисфункція ЛШ (ФВ $< 50\%$).

У дітей із ГМКП та ≥ 1 основним фактором ризику, зокрема незрозумілими епізодами непритомності, масивною ГЛШ, нестійкою шлуночковою тахікардією або сімейним анамнезом ранньої ГМК, що корелює з ГМКП, слід розглянути встановлення ІКД після врахування досить високої частоти ускладнень при тривалому носінні ІКД у молодших хворих (IIa, B-NR) (Camp et al., 2013; Miron et al., 2020). Для пацієнтів віком до 16 років із ГМКП та ≥ 1 основним чинником ризику обговорення передбачуваного 5-річного ризику раптової смерті та рівня летальності може бути корисним під час спільного прийняття рішення щодо встановлення ІКД (IIa, B-NR) (O'Mahony et al., 2014).

Пацієнтам із ГМКП без факторів ризику ІКД не рекомендований (Maron et al., 2019; Chan et al., 2014).

Фармакологічна терапія ГМКП

Обструктивна ГМКП

Основна роль медикаментозного лікування, спрямованого на динамічну обструкцію ВТЛШ, полягає у полегшенні симптомів, адже переконливих даних на підтвердження того, що фармакотерапія впливає на природний перебіг ГМКП, бракує. Оскільки обструкція ВТЛШ значно варіює у повсякденному житті, ефект конкретного препарату визначається відповіддю окремого хворого, а не виміряним градієнтом відтоку ЛШ.

Пацієнтам з обструктивною ГМКП та симптомами, пов'язаними з обструкцією ВТЛШ (включають задишку або біль у грудях на тлі фізичних навантажень, іноді – непритомність), рекомендоване застосування невазодилатувальних β -блокаторів із титруванням дози до ефективної або максимально переносимої (I, B-NR). Якщо у даній когорті хворих β -блокатори виявилися неефективними або непереносимими, слід замінити їх на недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК), наприклад верапаміл (I, B-NR), дилтіазем (I, C-LD) (Toshima et al., 1986). Особам з обструктивною ГМКП, які мають стійкі виразні симптоми, асоційовані з обструкцією ВТЛШ, незважаючи на лікування β -блокаторами або недигідропіридиновими БКК, необхідно використовувати дизопірамід у комбінації з одним із цих препаратів або провести СРТ у спеціалізованих медичних центрах (I, B-NR) (Adler et al., 2017; Sherrid et al., 2013).

Пацієнтам з обструктивною ГМКП та гострою гіпотонією, які не відповідають на інфузійну терапію, рекомендоване внутрішньовенне введення фенілефрину (або інших судинозвужувальних засобів без інотропної активності) окремо або у поєднанні з β -блокаторами (I, C-LD). У хворих на обструктивну ГМКП зі стійкою задишкою, клінічними ознаками перевантаження об'ємом та підвищеним тиском наповнення ЛШ, незважаючи на застосовані стратегії фармакотерапії відповідно до рекомендацій, можна розглянути обережне приймання пероральних діуретиків у низьких дозах (2b, C-EO).

Для пацієнтів з обструктивною ГМКП припинення застосування вазодилаторів, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), гідропіридинові БКК, або дигоксину може бути доцільним, оскільки ці лікарські засоби здатні погіршити симптоми, викликані динамічною обструкцією ВТЛШ (IIb, C-EO). Для осіб із обструктивною ГМКП та виразною задишкою у спокої, гіпотонією, дуже високим градієнтом відтоку ЛШ у спокої (наприклад, > 100 мм рт. ст.), а також для всіх дітей віком до шести тижнів верапаміл є потенційно небезпечним (III: завдає шкоди, C-LD) (Kirk et al., 1987).

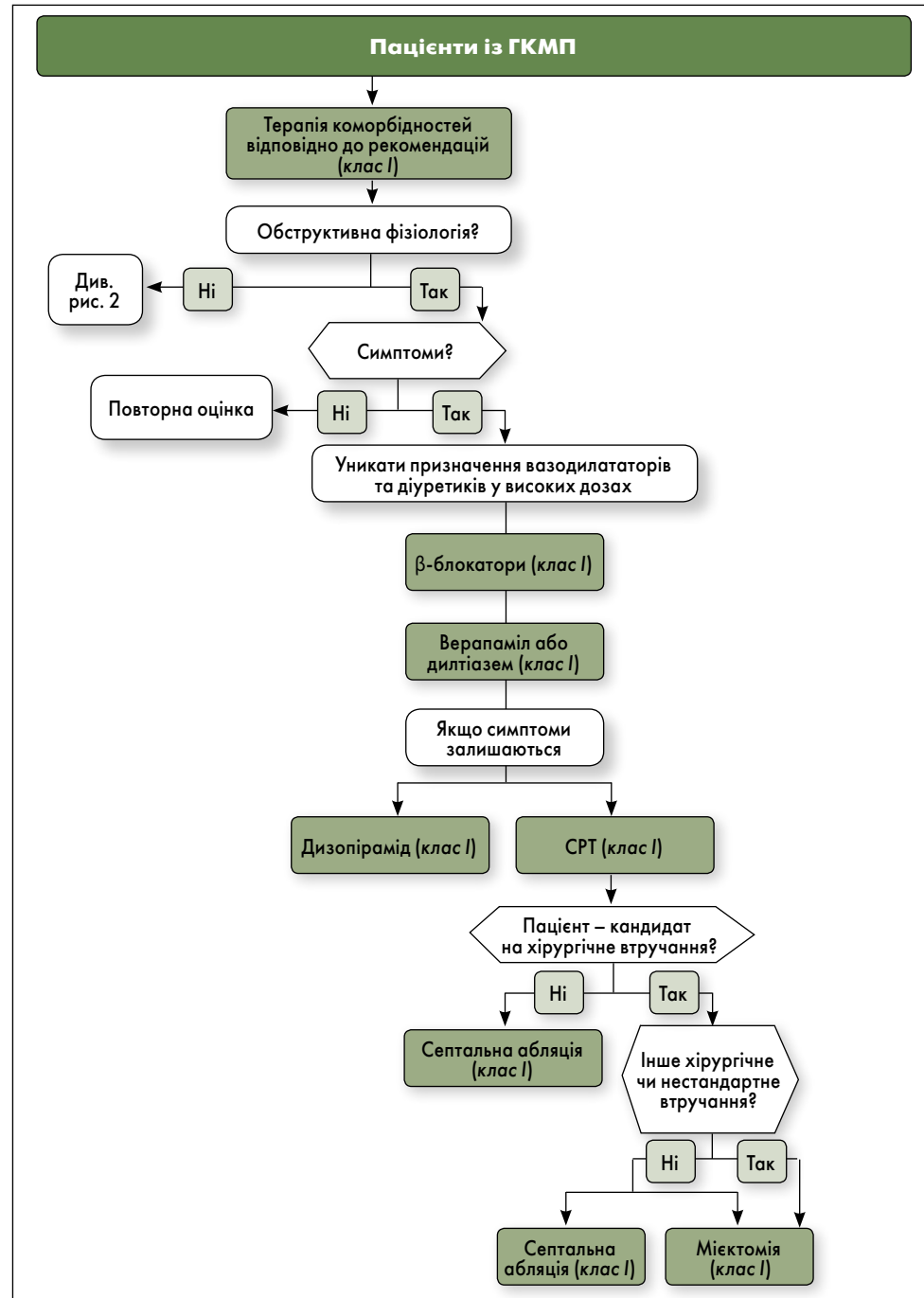


Рис. 1. Фармакологічний контроль симптомів у пацієнтів із ГМКП

Інвазивні втручання в осіб із симптоматичною обструктивною ГКМП

Для осіб з обструктивною ГКМП, в яких зберігаються виразні симптоми незважаючи на застосувану фармакотерапію відповідно до чинних настанов, рекомендовано СРТ для зменшення обструкції ВТЛШ у прийнятній категорії пацієнтів (*I, B-NR*) (Maron et al., 2015; Ommen et al., 2005). До загальних критеріїв відповідності хворих відносяться:

- **клінічні:** виразна задишка або біль у грудях (СН III-IV ФК за НУНА) або іноді – синкопе, що пов'язані з обструкцією ВТЛШ незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію;
- **гемодинамічні:** приблизний піковий градієнт ВТЛШ у спокої або за фізіологічного навантаження ≥ 50 мм рт. ст.;
- **анатомічні:** товщина передньої перегородки ЛШ достатня для ефективного та безпечного виконання процедури.

У симптомних пацієнтів з обструктивною ГМКП та супутньою патологією серця, що потребує хірургічного лікування (як-то аортальний стеноз, ІХС із багатосудинним ураженням руслу, вроджена аномалія мітрального клапана тощо), слід провести мієктомію (*I, B-NR*) (Teo et al., 2015; Di Tommaso et al., 2013). У дорослих хворих на обструктивну ГМКП зі збереженою виразною симптоматикою незважаючи на медикаментозне лікування згідно з рекомендаціями, у котрих хірургічне втручання протипоказане, або ж ризик вважається неприйнятним через серйозні супутні захворювання чи похилий вік, доцільною є алкогольна сегтарна абляція у відібраних категорій пацієнтів (*I, C-LD*) (Nguyen et al., 2019; Kimmelstiel et al., 2019).

В осіб з обструктивною ГКМП (II ФК за NYHA) рання мієктомія може бути розумним вибором за наявності додаткових клінічних факторів, як-от (*IIB*, *B-NR*) (Mitra et al., 2020; Desai et al., 2018):

1. Тяжка та прогресувальна легенева гіпертензія, ймовірно асоційована з обструкцією ВТЛШ або МР.
2. Збільшення лівого передсердя з ≥ 1 епізодом симптоматичної ФП.
3. Низька функціональна спроможність, пов'язана з обструкцією ВТЛШ, що підтверджена документально під час стрес-тесту на біговій доріжці.
4. Діти та молоді дорослі з дуже високим градієнтом відтоку ЛШ у стані спокою (>100 мм рт. ст.).

У пацієнтів із тяжкими симптомами обструктивної ГКМП СРТ можна розглядати у підходящих кандидатів для її проведення як альтернативу ескалації медикаментозної терапії після спільного прийняття рішення, включно із розглядом переваг/ризиків та всіх варіантів лікування (*IIB, C-LD*) (Hodges et al., 2019). Для безсимптомних хворих на ГКМП, які мають нормальну фізичну спроможність, СРТ не рекомендовано (*III: завдає шкоди, C-LD*) (Desai et al., 2014). Для симптомних пацієнтів з обструктивною ГКМП, в яких можливе застосування СРТ, не слід виконувати заміну мітрального клапана виключно з метою зменшення обструкції ВТЛШ (*III: завдає шкоди, C-LD*) (Holst et al., 2019).

Необструктивна ГКМП зі збереженою ФВ

Симптоматична необструктивна ГКМП є діагностичною та терапевтичною проблемою. Це пов'язано з варіативністю проявів на початку захворювання, тяжкістю та ризиком несприятливих наслідків (Ho et al., 2018). Задишка та дискомфорт у грудях є загальними симптомами у пацієнтів із необструктивною ГКМП. Вони можуть бути результатом підвищення тиску наповнення ЛШ, асоційованого з діастолічною дисфункцією або декомпенсованою СН, збільшенням потреби міокарда в кисні, порушеннями роботи мікросудинної системи тощо.

Супутні захворювання і стани, як-то АГ, ЦД, ожиріння та недостатня фізична активність, часто є основними причинами підвищеної стомлюваності та погіршення симптомів в осіб із необструктивною ГКМП. Контроль цих коморбідностей у поєднанні з фармакологічною терапією ГКМП може забезпечити оптимальне зменшення симптомів.

Пацієнтам із необструктивною ГКМП, збереженою ФВ та симптомами стенокардії або задишки на тлі навантаження рекомендовані β -блокатори або недигідропіридинові БКК (*I, C-LD*) (Spoladore et al., 2012; Pacileo et al., 2000). Особам із необструктивною ГКМП та збереженою ФВ

доцільно додати пероральні діуретики, якщо задишка при навантаженні зберігається незважаючи на застосування β -блокаторів або недигідропіридинових БКК (*IIa*, *C-EO*). У хворих на необструктивну ГКМП зі збереженою ФВ користь іАПФ і БРА у купуванні симптомів стенокардії та задишки встановлено недостатньо (*IIb*, *C-LD*) (Axelsson et al., 2015).

У ретельно відібраних пацієнтів з апікальною ГМКП, виразною задишкою або стенокардією (III-IV ФК за NYHA) незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, що мають збережену ФВ і невеликий розмір порожнини ЛШ (кінцевий діастолічний та ударний об'єм ЛШ < 50 і < 30 мл/м² відповідно), можна розглянути проведення апікальної мієктомії досвідченими хірургами для зменшення симптомів (*Iib, C-LD*) (Nguyen et al., 2019). У безсимптомних хворих на необструктивну ГМКП переваги β -блокаторів або ББК вивчені недостатньо (*Iib, C-EO*).

ГКМП і ФП

ФП, що зазвичай спостерігається у пацієнтів із ГМКП, асоційована зі значною захворюваністю, погіршенням якості життя хворих та високим ризиком інсульту. Терапія включає запобігання тромбоемболічним подіям та контроль симптомів. Традиційні методи оцінки ризику інсульту, що використовуються у загальній популяції, не є прогностичними для осіб із ГМКП.

Тож пацієнтам із ГМКП та клінічного ФП рекомендоване призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) як стратегії першої лінії та антагоністів вітаміну К (АВК) – другої, незалежно від оцінки згідно з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-V}_2\text{Sc}$ (*I, B-NR*) (Jung et al., 2019; Dominguez et al., 2017). В осіб із ГМКП та субклінічного ФП, виявленого за допомогою внутрішнього/зовнішнього серцевого пристрою чи монітору, за тривалості епізоду >24 год слід застосовувати антикоагулянтну терапію ПОАК й АВК як варіантів першої та другої лінії відпочинку, незалежно від бала за $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-V}_2\text{Sc}$ (*I, C-LD*) (van Velzen et al., 2017; Mahajan et al., 2018).

Хворим на ФП, у котрих заплановане впровадження стратегії контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС), рекомендовані β -блокатори, верапаміл або дилтіазем залежно від індивідуальних уподобань та супутніх захворювань (*I, C-LD*) (Olivotto et al., 2001; Rowin et al., 2017). В осіб із ФКМП та субклінічною ФП, виявленою за допомогою внутрішнього/зовнішнього серцевого

пристрою чи монітору, за тривалості епізоду >5 хв, але <24 год антикоагуляція ПОАК як лікування першої лінії та АВК – другої може бути корисною, враховуючи тривалість епізоду ФП, загальний тягар ФП, основні фактори ризику та ймовірність кровотечі (*Ila, C-LD*) (Wilke et al., 2016).

У пацієнтів із ГКМП та погано переносимою ФП контроль ритму з використанням кардіоверсії або антиаритмічних препаратів може мати переваги при виборі втручання відповідно до тяжкості симптомів ФП, уподобань хворого та коморбідних патологій (*IIa, B-NR*) (Miller et al., 2019). В осіб із ГКМП та симптоматичною ФП катетерна абляція є ймовірно ефективною як частина стратегії контролю ритму при ФП, коли медикаментозна терапія неефективна, протипоказана або не подобається пацієнтові (Providencia et al., 2016; Santangeli et al., 2013). У хворих на ГКМП та ФП, які потребують проведення мієкотомії, супутня хірургічна абляція може бути корисною для контролю ритму при ФП (*IIa, B-NR*) (Bogachev-Prokophiev et al., 2018).

ГКМП та шлуночкові аритмії

У пацієнтів із ГКМП та ІКД запобігання рецидиву шлуночкових тахіаритмій є важливою метою терапії, оскільки розряди ІКД пов'язані зі зниженням якості життя хворих та гіршими клінічними наслідками (Borne et al., 2013). У пацієнтів із ГКМП та рецидивними, погано переносимими й загрозливими для життя шлуночковими тахіаритміями, що не піддаються оптимальній антиаритмічній фармакотерапії та абляції, слід провести оцінку потреби у трансплантації серця (I, B-NR) (Rowin et al., 2018).

У дорослих із ГКМП та симптоматичними шлуночковими аритміями або повторюваними розрядами ІКД, незважаючи на застосування β -блокаторів, рекомендоване застосування антиаритміків, як-то аміодарон (*I, B-NR*), дофетилід, мексилетин і соталол (*I, C-LD*), відповідно до віку, супутніх патологій, тяжкості захворювання, уподобань хворих та балансу ефективності й безпеки (Santangeli et al., 2016; Gao et al., 2013). У дітей із ГКМП та рецидивними шлуночковими аритміями, незважаючи на використання β -блокаторів, доцільною є антиаритмічна терапія аміодароном, мексилетином чи соталолом, при цьому вибір препарату залежить від віку, коморбідностей, тяжкості хвороби, балансу ефективності й безпеки (*I, C-LD*) (Connolly et al., 2006).

У хворих на ГКМП з ІКД рекомендовано програмувати антитахікардіальну стимуляцію для мінімізації ризику шоку (*I, C-LD*) (Link et al., 2017; Wilkoff et al., 2017). У пацієнтів із ГКМП та речидивного симптоматичного тривалого мономорфного шлунковою тахікардією або повторюваними розрядами ІКД, незважаючи на оптимальне програмування пристрою, у котрих антиаритмічні засоби виявилися неефективними або погано переносяться, катетерна абляція може бути корисною для зменшення тягаря аритмій (*Ila, C-LD*) (Igarashi et al., 2018; Dukkipati et al., 2011).

ГКМП та прогресувальна СН

В осіб із ГКМП ФВ <50% асоційована з негативними клінічними результатами. Тож таким хворим необхідно призначити фармакотерапію згідно з рекомендаціями щодо ведення осіб із СН (Yancy et al., 2013; Marstrand et al., 2020). Загальний підхід до контролю симптомів у хворих на ГКМП, зокрема СН, показаний на рисунках 1 та 2.

Хворим на ГКМП, у яких розвивається систолічна дисфункція при ФВ ЛШ $<50\%$, рекомендовано призначити терапію при СН зі зниженою ФВ відповідно до рекомендацій (*I, C-LD*) (Hebl et al., 2016). У пацієнтів із ГКМП та систолічною дисфункцією слід провести діагностичне обстеження для оцінки супутніх причин систолічної дисфункції, наприклад ІХС (*I, C-LD*) (Rowin et al., 2017; Pasqualucci et al., 2015).

В осіб із необструктивною ГКМП та прогресувальною СН (III-IV ФК за NYHA незважаючи на оптимальну терапію) слід проводити кардіопульмональне навантажувальне тестування для кількісної оцінки ступеня функціональної обмеженості та допомоги у відборі кандидатів для трансплантації серця або механічної підтримки кровообігу (*I, B-NR*) (Coats et al., 2015; Magri et al., 2016). Окрім того, у даної когорти хворих, що також мають загрозливі для життя шлуночкові аритмії, які не піддаються оптимальній терапії відповідно до рекомендацій, доцільно визначити потребу в трансплантації серця (*I, B-NR*) (Lee et al., 2014; Rowin et al., 2018).

Для пацієнтів із ГМКП, у яких розвинулася систолічна дисфункція (ФВ ЛШ $<50\%$), слід припинити приймати раніше призначені препарати з негативним інотропним ефектом, зокрема верапаміл, ділтіазем або дізопірамід (*Ila, C-EO*). В осіб із неоструктурного ГМКП та прогресувальною СН (III-IV ФК за NYHA незважаючи на оптимальну терапію), які є кандидатами для трансплантації серця, механічна підтримка ЛШ із безперервним потоком є розумним вибором як міст до трансплантації серця (*Ila, B-NR*) (Patel et al., 2017; Muthiah et al., 2013). У хворих на ГМКП із ФВ ЛШ $<50\%$ встановлення ІКД може бути корисним (*Ila, C-LD*) (Hebl et al., 2016). У пацієнтів із ГМКП, ФВ ЛШ $<50\%$, симптомами СН II-IV ФК за NYHA, незважаючи на належне лікування, та блокадою лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) СРТ має потенційні переваги для зменшення симптомів (*Ila, C-LD*) (Rowin et al., 2019; Killu et al., 2018).

ГКМП та коморбідні стани

Супутні захворювання, зокрема АГ, ожиріння та порушення дихання уві сні, є велими поширеними у пацієнтів із ГКМП і можуть спричиняти збільшення симптомів, ВТЛШ, СН та ФП. Належне консультування та лікування цих станів у таких хворих є дуже важливими. Пацієнтам із ГКМП слід дотримуватися рекомендацій щодо профілактики атеросклеротичних ССЗ для зменшення ймовірності серцево-судинних подій (*I, C-EO*) (Arnett et al., 2019). Для хворих на ГКМП із надмірною вагою або ожирінням доцільними є консультування та комплексні заходи щодо зміни способу життя для досягнення та підтримки зменшення маси тіла та, можливо, знизження ризику розвитку ВТЛШ, СН і ФП (*I, B-NR*) (Olivotto et al., 2013; Fumagalli et al., 2019).

В осіб із ГКМП та АГ необхідні модифікація способу життя та медикаментозна терапія антигіпертензивними засобами, як-от β -блокатори та недигідропіридинові ББК у пацієнтів з обструктивною ГКМП (*I, C-LD*) (Smith et al., 2018; Claes et al., 2016). У хворих на ГКМП варто провести оцінку симптомів порушення дихання під час сну, а за наявності – направити до фахівця з медицини сну для обстеження та лікування (*I, C-LD*) (Konecny et al., 2015; Wang et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.jacc.org

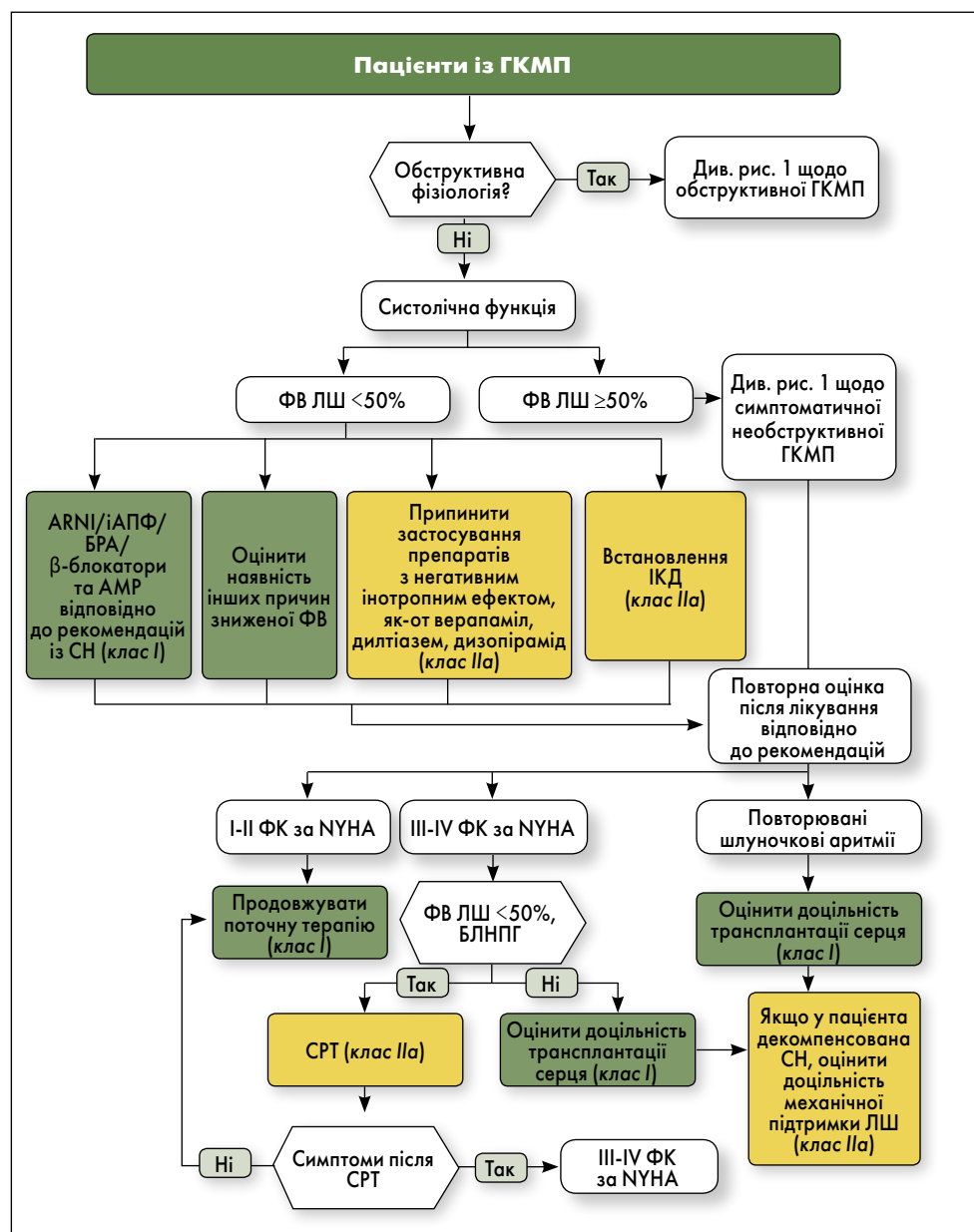


Рис. 2. Алгоритм ведення хворих на ГКМП та СН

Аспекти кардіостимуляції та кардіоресинхронізувальної терапії: новації 2021 року

Із часом можливості контролю ритму серця постійно розширюються. Електрокардіостимуляція (ЕКС) – важливий напрям як електрофізіології, так і кардіології загалом. Завдяки збільшенню тривалості життя населення кардіостимуляторів знаходять все ширше застосування – у світі щорічно встановлюється близько 1 млн таких пристроїв. На конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 р. було презентовано нову настанову з кардіостимуляції та ресинхронізувальної терапії, розроблену робочою групою ESC за участю Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA). Нові дані стосуються обстеження хворих перед ЕКС і мінімізації ризику ускладнень, ЕКС в осіб із брадикардією та після транскатетерної імплантації аортального клапана (TAVI), лікування пацієнтів із рефлекторним синкопе високого ризику, показань до кардіоресинхронізувальної терапії (КРТ), можливостей застосування стимуляції пучка Гіса та лівої ніжки пучка Гіса, безелектродних стимуляторів тощо. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень настанови.

Типи й режими ЕКС

Ендокардіальні (внутрішні) стимулятори складаються з генератора імпульсів, який зазвичай розташовується у ділянці грудей, та електроду(-в), що проведені через вену в одну з камер серця, зі здатністю сприймати серцеву активність і здійснювати терапевтичну кардіостимуляцію. На сьогодні імплантацію кардіостимуляторів вважають процедурою низького ризику.

Епікардіальні стимулятори встановлюють за певних клінічних сценаріїв, зокрема у пацієнтів із вродженими аномаліями, та за відсутності венозного доступу до серця або відкритим шунтом між лівим і правим колом кровообігу, рецидивувальними інфекціями пристрою, оклюзією вен та найчастіше – під час проведення кардіохірургічних операцій. Епікардіальні електроди імплантують із використанням мінімально інвазивної торакотомії або тораскопії та роботизованих методик.

КРТ (ендо- або епікардіальна) із застосуванням бівен-трикулярних кардіостимуляторів призначена для корекції серцевої дисинхронії – відмінності у часі електричної та механічної активації шлуночків, яка веде до порушення ефективності серцевої діяльності. У численних дослідженнях показано значні переваги КРТ щодо зменшення захворюваності та смертності у певних групах пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Альтернативні методи ЕКС

Стимуляція провідної системи, а саме пучка Гіса, порівняно із такою правого шлуночка (ПШ) забезпечує більш фізіологічну одночасну електричну активацію шлуночків через систему Гіса – Пуркінє. Стимуляція пучка Гіса може відновити проведення у пацієнтів з атріовентрикулярною блокадою (АВБ) високого ступеня та осіб зі зменшеною тривалістю комплексу QRS і блокадою лівої або правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ).

Мініатюризовані безелектродні кардіостимулятори вводять черезшкірно через стегнову вену та імплантують безпосередньо у стінку ПШ за допомогою індивідуалізованої катетерної системи доставки. Такі стимулятори довели ефективність, але їх вилучення після закінчення терміну служби залишається проблемою.

Режими кардіостимуляції

Стимулятори можуть сприймати власну електричну активність серця, відновлювати ритм та послідовність активації передсердь і шлуночків. Для терапії аномального серцевого автоматизму та провідності можуть бути застосовані:

- одноелектродний передсердний детектор/стимулятор;
- одноелектродна система, що стимулює ПШ;
- двоелектродна система, що стимулює праве передсердя (ПП) і ПШ.

Вибір оптимального режиму стимуляції за порушення провідності залежить від хвороби, що спричинила порушення, впливу на цей патологічний процес кардіостимуляції та потенційних ризиків, пов'язаних із вибраним режимом.

Частотна адаптація

Залежно від різних типів фізичних вправ та ступеня навантаження синусовий вузол модулює серцевий ритм порційно до метаболічних потреб. Частотно-адаптивний стимулятор намагається досягти адекватного компенсаторного серцевого ритму під час емоційного або фізичного навантаження, сприймаючи рухи/пришвидшення тіла, хвилинну вентиляцію, внутрішньосерцевий опір чи інші ідентифікатори фізичного або психоемоційного стресу, та призначається у випадках хронотропної некомпетентності.

Обстеження пацієнта із брадикардією чи підозрою на неї або патологією провідної системи

Обстеження пацієнта із підозрою на брадикардію або задокументованою брадикардією має включати ретельний збір анамнезу (зокрема сімейного – для молодих пацієнтів),

фізичний огляд, електрокардіографію (ЕКГ), кардіовізуалізацію, лабораторне тестування. Це особливо важливо для виявлення пацієнтів зі структурними хворобами серця. В окремих випадках показані додаткові тести, електрофізіологічне обстеження та/або генетичне тестування.

У пацієнтів із підозрою на брадикардію для відстеження зв'язку між порушеннями ритму і симптомами рекомендоване проведення амбулаторного ЕКГ-моніторингу (І, С). Вибір типу моніторингу має ґрунтуватися на частоті та природі симптомів, а також побажаннях пацієнта.

Якщо виключено каротидний стеноз, особам із синкопальним станом неясного генезу, що відповідає рефлекторному механізму, або із симптомами, пов'язаними з тиском/маніпуляціями в ділянці каротидного синусу, рекомендований масаж каротидного синусу (І, В). Пацієнтам, у яких впродовж або одразу після навантажень виникають симптоми, що дозволяють запідозрити брадикардію, рекомендоване тестування із навантаженням (І, С).

Для виявлення структурних хвороб серця, визначення систолічної функції ЛШ та діагностики потенційної причини порушення провідності пацієнтам із підозрою на брадикардію або задокументованою брадикардією рекомендовано візуалізацію серця (І, С).

Перед імплантацією пристрою, окрім стандартних лабораторних тестів (як-то загальний аналіз крові, визначення протромбінового / часткового тромбoplastинового часу, сироваткового креатиніну, електролітів) пацієнтам із клінічною підозрою на можливу причину брадикардії слід проводити специфічні лабораторні тести для діагностики й лікування цих станів (наприклад, для оцінки функції щитоподібної залози, рівня дигіталісу, калію, кальцію у крові й рН крові, виявлення хвороби Лайма) (І, С).

Пацієнтам за наявності симптомів синдрому апное уві сні та тяжкої брадикардії або АВБ під час сну рекомендований скринінг на синдром апное уві сні (І, С). Особам із нечастими (рідше, ніж раз на місяць) синкопальними станами або іншими симптомами, які можуть бути спричинені брадикардією, та у яких ретельне обстеження не виявило їх причин, доцільний довгостроковий амбулаторний моніторинг із використанням петльового реєстратора ЕКГ (І, А).

Для визначення причини синкопальних станів у разі не-ефективності неінвазивних методів обстеження можуть бути застосовані електрофізіологічні дослідження.

Електрокардіостимуляція

Найпоширенішими показаннями для постійної ЕКС є АВБ високого ступеня і дисфункція синусового вузла, відома також як синдром слабкості синусового вузла (СССВ). Пацієнти з АВБ високого ступеня, які лікуються консервативно (без ЕКС), мають гірший прогноз щодо виживання, ніж після ЕКС. Щодо осіб із СССР, докази поліпшення прогнозу при застосуванні ЕКС відсутні. Проте поліпшення очікувань щодо тривалості життя не є єдиною метою ЕКС. Головним показником, що дозволяє оцінити статус / клінічний результат пацієнта і надає цілісну картину щодо ефективності лікування, є якість життя. Результати досліджень одностайні стосовно того, що ЕКС поліпшує якість життя хворого.

СССВ включає широкий спектр синоатріальної дисфункції – від синусової брадикардії, синоатріальної блокади та зупинки синусового вузла до синдрому брадикардії/тахікардії. Крім того, маніфестація СССР є неадекватною хронотропною відповіддю на фізичне навантаження (хронотропна некомпетентність).

У випадках безсимптомного СССР ЕКС загалом не впливає на прогноз і тому не рекомендована пацієнтам із безсимптомними брадиаритміями, пов'язаними зі СССР, або тимчасовими причинами, які можуть бути усунені (ІІІ, С). ЕКС показана хворим на СССР у випадках, коли симптоми можуть бути чітко віднесені до брадиаритмії (І, В). Пацієнтам зі СССР та встановленим кардіостимулятором у режимі DDD рекомендовано мінімізувати непотрібну шлуночкову стимуляцію шляхом відповідних налаштувань пристрою (І, А).

ЕКС показана симптомним пацієнтам із синдромом «бради-тахі» для корекції брадиаритмії та уможливлення фармакологічного лікування, окрім випадків, коли абляція вогнищ тахіаритмії не є більш відповідним варіантом (І, В). Для пацієнтів із хронотропною некомпетентністю та чіткими симптомами під час фізичних навантажень слід розглянути імплантацію частотно-адаптивного кардіостимулятора в режимі DDD (Іа, В).

Атріовентрикулярна блокада

Лікування АВБ спрямоване на полегшення симптомів та запобігання синкопальним станам і раптовій серцевій смерті. АВБ 1-го ступеня зазвичай безсимптомна. За АВБ тяжчих ступенів, особливо пароксизмальної форми, спостерігаються синкопе і запаморочення.

ЕКС показана пацієнтам на синусовому ритмі з постійною або пароксизмальною АВБ 3-го або 2-го ступеня II типу, внутрішньовузловою 2:1 або високого ступеня, незалежно від симптоматики (І, С). ЕКС слід застосовувати в осіб із передсердною аритмією (передусім ФП) і перманентною або пароксизмальною АВБ 3-го чи високого ступеня незалежно від наявності симптомів (І, С).

Пацієнтам із постійною фібриляцією передсердь (ФП) у разі потреби в ЕКС рекомендований шлуночковий стимулятор із функцією частотної адаптації (І, С). ЕКС не слід використовувати у пацієнтів з АВБ, спричиненою тимчасовими причинами, які можуть бути усунені (ІІІ, С).

Порушення провідності серця без АВБ

ЕКС не рекомендована у разі безсимптомної блокади ніжки пучка Гіса або двопучкової блокади (ІІІ, В). Водночас ЕКС показана як симптомним, так і безсимптомним пацієнтам з альтернуючою блокадою ніжки пучка Гіса (І, С).

У пацієнтів із синкопальними станами неясного генезу і двопучковою блокадою ЕКС показана у разі базової тривалості HV-інтервалу ≥ 70 мс, інфра-Гісовської блокади 2-го або 3-го ступеня за інкрементної передсердної стимуляції або аномальної відповіді на фармакологічні провокації (І, В).

Рефлекторне синкопе

У пацієнтів із синкопальними станами і непояснюваними падіннями перед розглядом ЕКС необхідно встановити діагноз. Двокамерна ЕКС показана для зменшення кількості синкопальних станів в осіб віком від 40 років із тяжкими раптовими повторюваними синкопе, які мають (І, А):

- спонтанні документовані симптомні асистолічні паузи > 3 с або безсимптомні паузи > 6 с через зупинку синусового вузла або АВБ або
- синдром каротидного синусу або
- асистолічне синкопе за проведення ортостатичної проби.

Слід зазначити, що ЕКС не показана за відсутності документованого кардіоінгібіторного рефлексу (ІІІ, В). ЕКС не рекомендована пацієнтам із непояснюваними падіннями за відсутності інших документованих показань (ІІІ, В) та непояснюваним синкопе без доказів СССР або порушень провідності (ІІІ, С).

Кардіоресинхронізувальна терапія Серцева недостатність

КРТ має клінічну користь передусім для пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) за ФВ ЛШ $\leq 35\%$. Концепція КРТ базується на тому, що в осіб із СН та систолічною дисфункцією ЛШ часто спостерігається порушення внутрішньошлуночкової провідності високого ступеня, при цьому у 25-50% тривалість комплексу QRS становить > 120 мс, а у 15-27% наявна блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ). Також у цих хворих передсердно-шлуночкова диссинхронія часто проявляється подовженим PR на поверхневій ЕКГ. Ці електричні аномалії можуть призводити до передсердно-шлуночкової, міжшлуночкової та внутрішньошлуночкової механічної затримки проведення.

Пацієнтам із симптоматичною СН, синусовим ритмом та ФВ ЛШ $\leq 35\%$, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс і його морфологією, характерною для БЛНПГ, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, рекомендовано КРТ для полегшення симптомів і зниження захворюваності та смертності (І, А). Також КРТ має бути розглянута в осіб із симптоматичною СН, синусовим ритмом, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, тривалістю комплексу QRS 130-149 мс та його морфологією, характерною для БЛНПГ, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію (Іа, В).

Для пацієнтів із симптоматичною СН, синусовим ритмом і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс та його морфологією, не характерною для БЛНПГ, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, КРТ може бути розглянута (*IIa, B*), хоча докази користі КРТ у даному випадку менш переконливі. КРТ не рекомендована пацієнтам із СН та тривалістю QRS < 130 мс, окрім випадків, коли потрібна стимуляція ПШ (*III, A*).

Фібриляція передсердь

КРТ має бути розглянута для пацієнтів із постійною ФП і СНзнФВ, для яких проведення абляції є неможливим. Також КРТ слід розглянути для осіб із СН III або амбулаторного IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської класифікації серця (NYHA) і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, якщо у них наявна ФП і тривалість QRS ≥ 130 мс, щоб створити умови для бівентрикулярного захоплення, з метою полегшення симптомів і зниження захворюваності й смертності (*IIa, C*). У разі неповної ($< 90\text{--}95\%$) бівентрикулярної стимуляції через ФП доцільно додати абляцію атріовентрикулярного вузла (*IIa, B*).

Серед пацієнтів із симптомною ФП та неконтрольованим серцевим ритмом, які є кандидатами на проведення абляції АВ-вузла (незалежно від ширини комплексу QRS), КРТ рекомендована у разі СНзнФВ (*I, B*). Для хворих на СН із проміжною ФВ ЛШ КРТ слід розглянути швидше за стимуляцію ПШ (*IIa, C*). Своєю чергою стимуляція ПШ є ймовірно доцільною для пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (*IIa, B*).

Особам зі СНзнФВ ($< 40\%$), незалежно від ФК СН за NYHA, що мають показання для вентрикулярної стимуляції та АВВ високого ступеня, для зниження захворюваності радше рекомендована КРТ, ніж стандартна стимуляція ПШ (*I, A*).

Для хворих, яким було імплантовано стандартний стимулятор або кардіовертер-дефібрилятор, та у котрих згодом, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, розвинулися симптоми СН із ФВ ЛШ $\leq 35\%$, а також які мають значну частку правшлуночкової стимуляції, слід розглянути вдосконалення до КРТ (*IIa, B*). Пацієнтам із СН зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ $< 40\%$), незалежно від ФК СН за NYHA, які мають показання до шлуночкової стимуляції і АВВ високого ступеня (включно із хворими на ФП), для зниження захворюваності радше рекомендована КРТ, аніж стимуляція ПШ (*I, A*).

Пацієнтам, які є кандидатами на імплантацію кардіовертера-дефібрилятора та мають показання для проведення КРТ, рекомендовано імплантацію дефібрилятора із КРТ (*I, A*). У хворих, що є кандидатами на проведення КРТ, імплантацію пристрою для КРТ із функцією дефібриляції слід розглянути після оцінки індивідуального ризику, а рішення має прийматися разом із пацієнтом (*IIa, B*).

Відбір пацієнтів для КРТ, що ґрунтується на візуалізації, обмежений вимірюванням ФВ ЛШ, тоді як оцінка інших факторів, таких як розмір міокардіального рубця, наявність недостатності мітрального клапана, систолічна функція ПШ, є важливою для виявлення хворих, які потенційно не відповідатимуть на КРТ та можуть потребувати додаткового лікування (наприклад, втручання на мітральному клапані).

Альтернативні стратегії та локалізації стимуляції

Альтернативні локалізації стимуляції ПШ (відносно апікальної) включають стимуляцію із вихідного відділу ПШ (RVOT), середньої або високої частини міжшлуночкової перегородки, стимуляції пучка Гіса, із ділянки пучка Гіса, із ділянки лівої ніжки пучка Гіса (включає стимуляцію перегородки та лівої ніжки пучка Гіса).

Стимуляцію пучка Гіса було вперше застосовано в людині 2000 р. Вона може привести до нормальної або наближеної до нормальної шлуночкової активації, і тому інтерес до неї як більш фізіологічної альтернативи стимуляції ПШ неухильно зростає. Процедура також може корегувати затримку внутрішньошлуночкового проведення у деяких пацієнтів і таким чином являє собою альтернативу бівентрикулярній стимуляції при лікуванні СН. Процедура вже стала рутинною в багатьох центрах.

До сьогодні відсутні дані рандомізованих випробувань, які б свідчили, що стимуляція пучка Гіса не поступається стимуляції ПШ щодо ефективності та безпечності. Отже, стимуляція пучка Гіса може бути розглянута в окремих пацієнтів із АВБ і ФВ ЛШ $> 40\%$, для яких можна очікувати $> 20\%$ шлуночкової стимуляції.

В осіб, які підлягають проведенню стимуляції пучка Гіса, пристрій має бути налаштований з огляду на специфічні вимоги методу (*I, C*). У пацієнтів, що є кандидатами на КРТ та у котрих імплантація електроду в коронарний синус є неуспішною, стимуляція пучка Гіса має бути розглянута разом з іншими варіантами лікування, такими як імплантація епікардіального електрода (*IIa, B*).

У пацієнтів зі стимулятором пучка Гіса імплантація електроду в ПШ є запасним (backup) варіантом на випадок певних ситуацій (наприклад, за АВВ високого ступеня,

міжвузлової блокади тощо) або для детекції у разі відповідних проблем (наприклад, ризику шлуночкової гіпер- або гіподетекції потенціалів передсердя/пучка Гіса) (*IIa, C*).

Імплантацію безелектродного кардіостимулятора як альтернативи трансвенозному слід розглядати, коли відсутній венозний доступ через верхні кінцівки, за особливо високого ризику інфікування кишені кардіостимулятора, і коли пацієнт знаходиться на гемодіалізі (*IIa, B*).

Специфічні показання для ЕКС Інфаркт міокарда

АВБ, що виникла як ускладнення ІМ, зазвичай розв'язується спонтанно протягом кількох днів. У цих випадках ЕКС не рекомендована (*III, B*). Якщо АВБ все ще наявна протягом принаймні п'ятьох днів після ІМ, імплантацію постійного кардіостимулятора проводять за тими самими показаннями, що і в загальній популяції (*I, C*).

У деяких пацієнтів з АВБ у контексті інфаркту передньої стінки або гострої СН можна розглянути ранню імплантацію пристроїв (для КРТ із функцією дефібриляції / стимуляції).

Кардіохірургічні втручання та трансплантація серця

За повної АВБ високого ступеня після кардіохірургічного втручання показаний період клінічного спостереження принаймні п'ять днів для оцінки того, чи порушення ритму є тимчасовими. Цей період можна скоротити у випадку повної АВБ із рідкісним заміщувальним ритмом або його відсутністю, коли розв'язання малоімовірне (*I, C*).

Екстрена імплантація епікардіального стимулятора має бут розглянута для пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання із приводу ендокардиту і повної АВБ, якщо наявний один із предикторів персистенції, як-от (*IIa, C*):

- передопераційні аномалії провідності;
- інфекція *Staphylococcus aureus*;
- внутрішньосерцевий абсцес;
- залучення трикуспідального клапана або попередні клапанні втручання.

За наявності CCCB після кардіохірургічного втручання та трансплантації серця перед імплантацією кардіостимулятора слід проводити спостереження до шести тижнів (*IIa, C*). Якщо хронотропна некомпетентність після трансплантації серця триває > 6 тижнів, для покращення якості життя пацієнтів слід розглянути ЕКС (*IIa, C*).

Для пацієнтів, яким проводять хірургічне втручання із приводу ендокардиту або на трикуспідальному клапані, а також котрі мають АВБ, або ж АВБ виникла під час втручання, слід розглянути встановлення епікардіального електроду під час операції. Варто уникати черезклапанних електродів та використовувати епікардіальні шлуночкові. Під час операції на трикуспідальному клапані слід розглянути видалення раніше встановлених черезклапанних електродів та надати перевагу вшиванню електроду між фіброзним кільцем і біопротезом або анулопластичним кільцем. У разі ізольованої трикуспідальної анулопластики на основі індивідуального балансу ризик/користь встановлений раніше електрод у ПШ може бути збережений (*IIa, C*).

Необхідно підкреслити, що для пацієнтів, які потребують ЕКС після біопротезування або відновлення кільця трикуспідального клапана, доцільно розглянути трансвенозну імплантацію електроду коронарного синусу або мінімально інвазивне встановлення епікардіального шлуночкового електроду та надати перевагу перед трансвенозним черезклапанним підходом (*IIa, C*). Якщо пацієнт потребує ЕКС після заміни трикуспідального клапана на механічний протез, слід уникати імплантації черезклапанного ПШ електроду (*III, C*).

Транскатетерна імплантація аортального клапана

Пацієнти, яким проводять TAVI, мають підвищений ризик розвитку АВБ. Рішення щодо ЕКС після TAVI має прийматися з огляду на наявні раніше та нові порушення провідності. Постійна ЕКС рекомендована пацієнтам із повною АВБ або АВБ високого ступеня, яка спостерігається впродовж 24–48 год після TAVI (*I, B*). На додаток, постійна ЕКС також рекомендована пацієнтам із вперше виявленою альтернуючою блокадою пучка Гіса після TAVI (*I, C*).

Ранню постійну ЕКС слід розглянути в осіб із раніше наявною БЛНПГ, у котрих не розвинулися інші порушення провідності під час або після TAVI (*IIa, B*). Амбулаторний ЕКГ-моніторинг або електрофізіологічні дослідження можуть бути доцільними у пацієнтів, у яких після TAVI виникла БЛНПГ із QRS > 150 мс або PR > 240 мс без подальшого збільшення протягом > 48 год (*IIa, C*).

Профілактична імплантація кардіостимулятора не показана перед проведенням TAVI у хворих із БЛНПГ та відсутністю показань для постійної ЕКС (*III, C*).

Вроджені вади серця. У пацієнтів із вродженою повною АВБ або АВБ високого рівня ЕКС рекомендована за наявності одного з наступних факторів (*I, C*):

- симптоми;
- паузи, що більше ніж утричі перевищують тривалість циклу заміщувального шлуночкового ритму;
- заміщувальний ритм із широким комплексом QRS;
- подовжений QT-інтервал;
- складний ектопічний шлуночковий ритм;
- середній пульс удень < 50 уд./хв.

Рідкісні хвороби. Постійна ЕКС показана пацієнтам із нейром'язовими захворюваннями, такими як міотонічна дистрофія 1-го типу, та АВБ 2-го або 3-го ступеня або Гіс-шлуночковим інтервалом ≥ 70 мс, із/без симптомів (*I, C*).

Особливості імплантації пристроїв і періоперативна підготовка

Імплантація постійного стимулятора не рекомендована пацієнтам із гарячкою. Процедуру слід відкласти до того, як хворий буде афібрильним упродовж щонайменше 24 год (*III, B*).

Для зниження ризику інфекції серцевого імплантованого електронного пристрою (CIED) за 1 год перед втручанням рекомендоване профілактичне застосування антибіотика (*I, A*). У пацієнтів, які підлягають повторній імплантації серцевого електронного пристрою, для зниження ризику інфікування можна розглянути використання конверту, що виділяє антибіотик (*IIb, B*). Як шкірний антисептик може бути обрано спиртовий розчин хлоргексидину замість повідон-йоду (*IIa, B*).

Венами доступу першого вибору мають бути латеральна підшкірна вена руки або пахвова вена (*IIa, B*). Для підтвердження кінцевої позиції шлуночкового електроду слід розглянути застосування множинних даних флюороскопії (*IIa, C*). Перед закриттям рани може бути доцільним промивання хірургічного кармана фізіологічним розчином (*IIa, C*).

Для імплантації у коронарний синус квадриполярні електроди слід розглядати як пристрій першого вибору (*IIa, C*). Для мінімізації ризику утворення гематоми та інфікування карману під час проведення імплантації серцево-судинного електронного пристрою не рекомендована перехідна терапія гепарином у пацієнтів, що отримують антикоагулянтну терапію (*III, A*).

Деякі особливості ведення пацієнтів з ЕКС і КРТ Магнітно-резонансна томографія

Пацієнти з імплантованими стимуляторами часто потребують проведення магнітно-резонансна томографії (МРТ). Це може спричинити небажані ефекти, такі як порушення функцій пристрою. Але на сьогодні більшість виробників пропонують пристрої, сумісні з МРТ. У пацієнтів із МРТ-сумісним стимулятором МРТ може бути безпечно проведена за умов дотримання інструкції виробника (*I, A*). У хворих із МРТ-несумісними стимуляторами проведення МРТ слід розглянути у випадках, коли немає доступної альтернативи та за відсутності епікардіального кардіостимулятора, покинутих або пошкоджених кардіостимуляторів, адаптерів/екстендерів (*IIa, B*).

Тимчасові кардіостимулятори

Кардіостимулятори встановлюють тимчасово пацієнтам із гострою брадикардією, що загрожує життю, або профілактично, коли очікується потреба у кардіостимуляції (наприклад, після кардіохірургічного втручання). Тимчасовий трансвенозний стимулятор рекомендований у випадках брадиаритмії зі скомпрометованою гемодинамікою, яка не відповідає на терапію в/в хронотропними препаратами (*I, C*); якщо тимчасовий трансвенозний стимулятор встановити неможливо або він недоступний, слід розглянути черезшкірну стимуляцію (*IIa, C*).

Коли показань до стимуляції вже немає, рішення про подальшу стратегію ведення пацієнта має базуватися на зважуванні індивідуальної користі й ризику та прийматися разом із пацієнтом (*I, C*).

Спостереження

Для зменшення числа планових візитів до лікаря пацієнта зі стимулятором, який має ті чи інші проблеми щодо відвідування медзакладу, рекомендоване дистанційне управління пристроєм (*I, A*). Воно включає:

1. Віддалене спостереження з отриманням повної інформації з пристрою через визначені інтервали часу (для заміни візитів до лікаря).
2. Віддалений моніторинг із передачею даних за необхідності – у разі настання певних, заздалегідь визначених, подій.
3. Спостереження, ініційоване пацієнтом, з отриманням даних із пристрою у випадках, коли він переніс або припустив настання тієї чи іншої клінічної події.

Для хворих, у котрих розглядається можливість ЕКС або КРТ, під час консультацій (як до операції, так і протягом періоду спостереження) мають бути застосовані принципи пацієнт-орієнтованого догляду та спільного прийняття рішень.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.esccardio.org



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

Ішемічна хвороба серця і синдром обструктивного апное сну

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є частим і недостатньо діагностованим розладом дихання під час сну, поширеність якого зростає від 10 до 30-50% у загальній популяції та до 66% у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Захворюваність на СОАС збільшується з віком, в осіб з ожирінням та серед чоловіків. Враховуючи старіння населення та пандемію ожиріння в усьому світі, тягар СОАС, імовірно, посилюватиметься. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною захворюваності та смертності в розвинених країнах. СОАС частіше спостерігається у пацієнтів з ІХС (26-69%) порівняно із загальною популяцією. Цей огляд літератури присвячений аналізу даних щодо зв'язку ІХС і СОАС, а також впливу цього синдрому на ІХС із метою поліпшення поінформованості лікарів щодо потенційних ризиків, покращення діагностики СОАС, своєчасного призначення відповідного лікування і поліпшення прогнозу для таких хворих.

Згідно зі звітом Американської академії медицини сну (AASM), СОАС вражає 12% дорослого населення США, що становить загалом 29,4 млн осіб, з яких у 80% випадків він не діагностований. У 2015 р. економічний тягар через недиагностований СОАС складав приблизно 150 млрд доларів США [113]. Своєю чергою ІХС вражає >15 млн американців і є причиною до 17% смертей серед дорослого населення [32].

СОАС пов'язаний зі зростанням захворюваності та смертності й асоційований із такими клінічними станами й чинниками, як [18, 21, 33, 35, 48, 68, 96]:

- цукровий діабет (ЦД);
- інсульт;
- когнітивні порушення;
- депресія;
- зниження якості життя;
- дорожньо-транспортні пригоди.

Потенційні довгострокові ефекти СОАС наведені у таблиці 1 [33]. СОАС визнано фактором ризику (ФР) серцево-судинних захворювань (ССЗ) [12, 36, 43]. Цей синдром пов'язаний із підвищеною імовірністю таких ССЗ, як ІХС, атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), застійна серцева недостатність (СН), інсульт, легенева гіпертензія, порушення ритму (зокрема, фібриляція передсердь, ФП) та провідності серця [34, 53, 65, 68, 91, 122].

Дані клінічних, епідеміологічних досліджень і досліджень *in vitro* й на тваринах показують, що СОАС може чинити прямий несприятливий вплив на серцево-судинні (СС) події, незалежно від наявності таких ФР, як ожиріння та ЦД 2-го типу [60]. Окрім того, є дані, що в осіб із СОАС та ІХС ризик повторного ІМ і необхідність реваскуляризації менші у пацієнтів із СОАС та високою прихильністю до терапії СРАР (постійний позитивний тиск у дихальних шляхах) [29].

Результати досліджень демонструють зв'язок між СОАС і раптовою серцевою смертю (РСС), однак не дозволяють зробити чіткі висновки щодо їх причинно-наслідкового зв'язку. Асоціація між СОАС і РСС складна і включає ішемію міокарда, дезадаптивні зміни вегетативної нервової системи, зміни експресії іонних каналів, підвищення аритмогенності й порушення гемодинаміки тощо [11]. Необхідно зазначити, що РСС у 75% випадків пов'язана з ІХС [22].

Визначення і дефініції СОАС

СОАС характеризується епізодами зупинки дихання, що пов'язані з повним або частковим колапсом верхніх дихальних шляхів під час сну й асоційований із наявністю хропіння, зниженням

насичення крові киснем, короткочасними пробудженнями [35]. Епізоди апное/гіпноное вважають обструктивними, якщо під час них зберігаються дихальні зусилля [1, 93]. Терміни і дефініції СОАС наведені у таблиці 2 [46].

Фактори ризику СОАС

Розрізняють немодифіковані та модифіковані ФР СОАС. ФР, що не модифікуються, включають чоловічу стать, вік і расу. Генетична схильність або обтяжений сімейний анамнез щодо СОАС, а також черепно-лицьові анатомічні аномалії, що призводять до звуження верхніх дихальних шляхів, можуть спричиняти вищий ризик розвитку СОАС. До модифікованих ФР відносять: ожиріння, приймання речовин/медикаментів, що викликають розслаблення м'язів і звуження дихальних шляхів (опіатів, бензодіазепінів, алкоголю), ендокринні розлади (гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників), куріння та закладеність носа або його обструкцію тощо [6, 93]. Ожиріння є основним ФР СОАС, який виявляють у 70% випадків у осіб з ожирінням [90].

У чоловіків відзначено більшу ймовірність розвитку СОАС, ніж у жінок, однак у менопаузі останні мають подібний ризик. За даними дослідження Т. Young et al., у жінок у постменопаузі, які отримували замісну гормональну терапію, виявлений нижчий ризик СОАС. Імовірно, це свідчить про те, що дефіцит гормонів може призводити до вищої імовірності виникнення цього синдрому [118].

Патогізіологія СОАС

Патогенез СОАС багатофакторний, складний і не до кінця вивчений [6, 80]. Зміна анатомії і нервово-м'язової функції верхніх дихальних шляхів відіграє основну роль у розвитку СОАС [6, 80]. Патогенез СОАС та зв'язок із його наслідками представлені на рисунку 1 [6].

Рецидивувальні епізоди апное призводять до періодичної гіпоксії, що викликає різноманітні вегетативні, гемодинамічні, біохімічні зміни і спричиняє розвиток АГ та інших ССЗ [95]. При СОАС розвиваються, зокрема [6, 41, 87]:

- ендотеліальна дисфункція;
- системне запалення;
- оксидантний стрес;
- порушення метаболізму;
- схильність до підвищення згортання крові;
- інсулінорезистентність.

За даними дослідження С.Л. Phillips et al. показано, що лікування СОАС за допомогою СРАР зменшує виразність цих процесів [87].

Симпатична нервова система

У фізіологічних умовах під час сну домінує парасимпатична система [95]. При СОАС декілька патогізіологічних механізмів призводять до стійкої активації симпатичної нервової системи. Негативний внутрішньогрудний тиск і повторювані епізоди гіпоксії, гіперкапнія викликають активацію центральних і периферичних хеморецепторів, що спричиняє активацію симпатичної нервової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем та підвищення рівня катехоламінів, реніну, ангіотензину II, альдостерону, що зумовлює затримку води й периферичну вазоконстрикцію, підвищення артеріального тиску (АТ) [14, 27, 45, 95].



Г.В. Мостбауер

Ендотеліальна дисфункція

Для СОАС характерний розвиток дисфункції ендотелію [6]. Для СОАС характерний розвиток дисфункції ендотелію [6]. В осіб із СОАС виявлений вищий рівень ендотеліну-1 у плазмі крові, а середній нічний його вміст корелював з індексом апное/гіпноное (ІАГ) як мірою тяжкості СОАС [30]. Окрім того, встановлене зниження концентрації циркулювального оксиду азоту в сироватці крові, який нормалізується після лікування СРАР [40].

Системне запалення

При СОАС спостерігають хронічне запалення низької активності, що викликане підвищенням рівня у сироватці крові таких маркерів запалення, як фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) [6, 50, 94]. Окрім того, гіпоксія, що розвивається внаслідок періодичного колапсу верхніх дихальних шляхів, призводить до надмірної продукції активних форм кисню [120].

Метаболічна дисфункція

У більшості пацієнтів із СОАС спостерігають вищу поширеність ЦД 2-го типу, інсулінорезистентність [41, 48]. За даними the Sleep Heart Health Study, продемонстрований зв'язок між СОАС та підвищенням рівня глюкози натщесерце, порушенням толерантності до глюкози і предіабетом [97]. На додачу, результати регресійного метааналізу R. Nadeem et al. показали, що в осіб із СОАС визначали збільшення вмісту загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів [81].

Механізми впливу СОАС на СС-систему та розвиток ІХС

Механізми зв'язку між СОАС і ССЗ досі до кінця не ясні, а ефект СОАС на розвиток ССЗ, зокрема, ІХС і прогноз багаторисковий [125]. Механізми впливу СОАС на коронарні артерії наведені на рисунку 2 [36].

Як було зазначено вище, для СОАС характерний періодичний кардіометаболічний стрес під час повторних спроб дихальних зусиль при обструкції дихальних шляхів уві сні, яка призводить до інтермітуючої гіпоксемії, фрагментації сну та перепадів внутрішньогрудного тиску, що спричиняють зміни гемодинаміки й посилення симпатичної активності [12, 43, 49, 125]. Окрім того, накопичені дані показали, що СОАС впливає на СС-систему, зокрема внаслідок розвитку оксидантного стресу, ендотеліальної дисфункції та запалення – взаємодіючі процеси, що спричиняють виникнення і прогресування ІХС. Ці порушення часто призводять до підвищення АТ, частоти серцевих скорочень і розвитку атеросклерозу [28, 55, 68, 94, 98, 125].

Є дані, що у хворих на СОАС та ІМ з елевацією сегмента ST порушується коронарна мікроциркуляція [82]. За даними дослідження С.Н. Lee et al., у пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST і тяжким СОАС виявлено більшу поширеність мікросудинної обструкції [57]. Окрім того, СОАС асоційований із прокоагулянтним станом через підвищення рівня факторів згортання, активацію та посилення агрегації тромбоцитів, а також ендотеліальну дисфункцію, спричинену періодичною гіпоксією та запаленням. Однак взаємозв'язок між СОАС і деякими окремими факторами згортання крові чи регуляторними молекулами є суперечливим, а вплив терапії СОАС на гемостаз – непереконливим. Кілька досліджень продемонстрували, що коротко- та довготривала терапія СРАР чинила сприятливий вплив на систему згортання крові й функцію тромбоцитів при СОАС; в інших же роботах такого ефекту не виявлено [10].

Однак необхідно відзначити, що є деякі докази про можливу захисну дію інтермітуючої гіпоксії на серце через ішемічне прекондиціонування [5]. Але варто підкреслити потенційно шкідливі ефекти інтермітуючої гіпоксії при СОАС та підвищений ризик ССЗ [68].

Табл. 1. Потенційні довгострокові ефекти СОАС	
Кардіоваскулярні ефекти	Некардіоваскулярні ефекти
АГ Застійна СН ІХС Порушення ритму серця Легенева гіпертензія Інсульт	Порушення патерну сну Когнітивні розлади Зниження якості життя Дорожньо-транспортні пригоди
Примітка: Адаптовано за Р. Gopalakrishnan, T. Tak, 2011.	

Табл. 2. Терміни та дефініції СОАС	
Термін	Визначення
Апное	Припинення потоку повітря принаймні на 10 с
Гіпноное	Зменшення потоку повітря щонайменше на 30% протягом щонайменше 10 с
ІАГ ^{1, 2, 3}	Кількість апное та гіпноное за годину сну
СОАС ⁴	ІАГ ≥ 5 епізодів за 1 год з денною сонливістю
Легкий	≥ 5 до <15
Помірний	≥ 15 до <30
Тяжкий	≥ 30
Примітки. ¹ СОАС виникає, коли повітряний потік відсутній або істотно зменшений через обструкцію верхніх дихальних шляхів, але дихальні зусилля зберігаються. Тяжкість СОАС зазвичай класифікується за використанням індексу апное/гіпноное (ІАГ) за оцінкою дослідження сну (полісомнографія). ² Індекс дихальних розладів – показник, подібний до ІАГ, але також включає кількість пробуджень, пов'язаних із дихальними зусиллями, за 1 год сну (на додаток до епізодів апное/гіпноное). ³ ІАГ включає як обструктивне, так і центральне апное та гіпноное, а значно підвищений ІАГ не є синонімом СОАС, оскільки може вказувати на СОАС, центральне апное сну або змішане апное сну (СОАС і центральне апное сну). ⁴ Центри послуг Medicare і Medicaid (CMS) та AASM визначають СОАС як ІАГ або індекс дихальних розладів ≥ 15 чи ≥ 5 подій/год із задокументованими симптомами (як-то, надмірна денна сонливість, когнітивні порушення, зміна настрою або безсоння; пробудження від затримки дихання, задишки чи задихи; підтверджена АГ, ІХС чи інсульт в анамнезі) [3, 17]. Адаптовано за D.E. Jonas et al., 2017.	

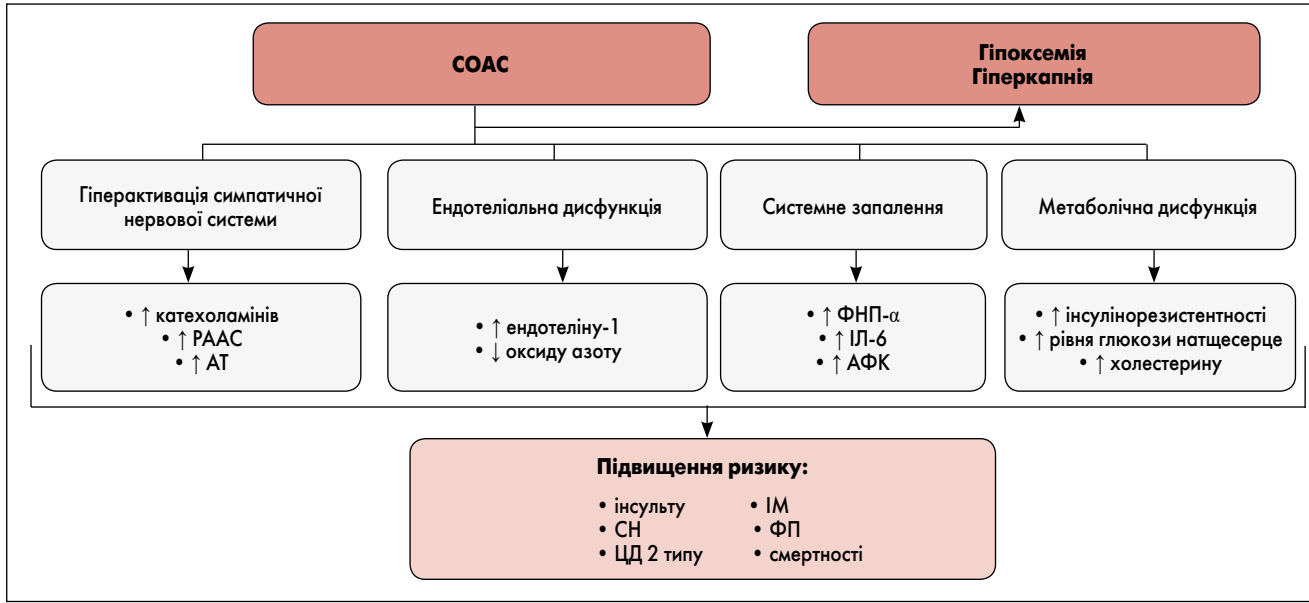


Рис. 1. Багатофакторний патогенез СОАС і підвищення ризику його наслідків через комбіновані ефекти

Примітки: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, АТ – артеріальний тиск, ФНП-α – фактор некрозу пухлин альфа, ІЛ – інтерлейкін, АФК – активні форми кисню. Адаптовано за E. Arredondo et al., 2021.

СОАС і атеросклероз

СОАС асоційований із прискореним розвитком атеросклерозу коронарних артерій [105]. Зв'язок атеросклерозу і СОАС надзвичайно складний, а результати досліджень *in vitro* та *in vivo* іноді суперечливі [18]. Основними патофізіологічними механізмами СОАС, які можуть призводити до виникнення атеросклерозу та тромбозу, є [18, 36, 68]:

- інтермітуюча гіпоксемія;
- активація симпатичної нервової системи;
- дисфункція ендотелію;
- запалення;
- оксидантний стрес;
- коагулопатія;
- активація тромбоцитів;
- порушення метаболізму та ін.

Інтермітуюча гіпоксія відіграє основну роль, адже призводить до низької дезадаптивних реакцій, які можуть у кінцевому підсумку спричинити розвиток атеросклерозу [55, 68]. Відомо, що оксидантний стрес, ендотеліальна дисфункція та запалення посилюють процеси виникнення атеросклерозу [62].

За результатами дослідження L.F. Drager et al., у пацієнтів середнього віку із СОАС без явних ССЗ були виявлені ранні ознаки атеросклерозу. Функціональні та структурні зміни артерій великого калібру суттєво корелювали з тяжкістю СОАС (величина ІАГ). Це підтверджує гіпотезу про те, що СОАС відіграє роль у прогресуванні атеросклерозу. Зокрема, спостерігалися значущі відмінності у групі контролю порівняно з особами із легким/помірним та тяжким СОАС (ІАГ 3,1±0,3; 16,2±1,7 та 55,7±5,9 епізодів за 1 год відповідно) у швидкості поширення пульсової хвилі (8,7±0,2; 9,2±0,2 і 10,3±0,2 м/с; $p<0,0001$), товщині комплексу інтима-медіа (604,4±25,2; 580,2±29,0 і 722,2±35,2 мкм; $p=0,004$) та діаметрі сонної артерії (6607,8±126,7; 7152,3±114,4 та 7539,9±161,2 мкм; $p<0,0001$). Багатоваріантний аналіз показав, що ІАГ незалежно корелює зі швидкістю поширення пульсової хвилі та товщиною комплексу інтима-медіа ($r=0,61$; $p<0,0001$ і $r=0,44$, $p=0,004$ відповідно) [24].

Згідно із даними систематичного огляду та метааналізу 20 досліджень M. Lu et al., встановлено вищу частоту атеросклерозу коронарних артерій. Було проведено оцінку кальцифікації коронарних артерій, об'єму атеросклеротичної бляшки, ремоделювання та дисфункції серця [66]. Також автори виявили, що СОАС незалежно пов'язаний із більшим об'ємом атеросклеротичної бляшки за результатами внутрішньосудинного ультразвукового дослідження [105].

Загальні симптоми та ознаки, пов'язані з СОАС

Денні симптоми

- сонливість
- ранковий головний біль
- втома і нездужання
- зниження концентрації та працездатності
- порушення пам'яті
- депресія
- імпотенція

Нічні симптоми

- хрипіння
- апное, яке спостерігали близькі
- раптове пробудження внаслідок задиху чи задишки

Загальні клінічні ознаки

- ожиріння, що проявляється як: збільшення окружності шиї та/або талії; звуження провітрів й набряк ротоглотки; великий, високо розташований язик, що звужує провітрів ротоглотки

Менш поширені ознаки

- ретрогнатія
- гіперплазія або гіпертрофія мигдаликів
- супутня АГ
- периферичні набряки або ознаки легкої легеневої гіпертензії

Примітка: Адаптовано за Z.A. Usmani et al., 2013.

При вивченні зв'язку між СОАС та наявністю субклінічного атеросклерозу в жінок віком від 45 до 65 років, який оцінювали за допомогою томографічної оцінки вмісту коронарного кальцію (>100 одиниць Агатстона), останній був поширенішим у пацієток із помірним/тяжким СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год), ніж без нього або із легким СОАС (19; 4,5 та 1,6% відповідно; $p<0,01$). Помірний і тяжкий СОАС корелював зі збільшенням коронарного кальцію у некорегованому (відношення шансів [ВШ] 6,25; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,66-23,52; $p<0,01$) та скорегованому логістичному регресійному аналізі [75].

В осіб із СОАС за допомогою комп'ютерної томографії виявлено, що значна частка з них мала більшу кількість некальцифікованих/змішаних атеросклеротичних бляшок (63 vs 16% у групі без СОАС; $p<0,0001$), кореговане ВШ 7,0 (95% ДІ 1,9-26,5; $p<0,05$), багатосудинний стеноз та виразніший стеноз коронарних артерій порівняно з пацієнтами без СОАС [102].

Зв'язок СОАС та ІХС

Вивчення впливу СОАС на ІХС викликає все більший інтерес серед науковців [12, 125]. Як відомо, СОАС поширений у пацієнтів із ССЗ, частота якого у хворих на ІХС становить 26-69% випадків [21, 43]. За даними дослідження O. Ludka et al., в осіб із гострим ІМ СОАС діагностований у 65,7% випадків. Легкий СОАС (ІАГ 5-15 епізодів за 1 год) виявлений у 32,6%, помірний (15-30 епізодів за 1 год) – у 20,4% і тяжкий СОАС (≥ 30 епізодів за 1 год) – у 12,7% хворих [67].

Це підтверджують результати іншого дослідження, за якими у пацієнтів із гострим ІМ поширеність СОАС складала 66% [58]. Також подібні дані отримали R. Mehra et al., згідно з якими у 66,4% хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) були діагностовані порушення дихання під час сну (ІАГ >10 епізодів за 1 год), причому в 72,1% із них встановлений СОАС [76]. Своєю чергою в іншому випробуванні показано, що близько третини осіб зі стабільною ІХС мали СОАС [54].

Як зазначено вище, СОАС часто не діагностується, що підтверджують дані роботи C.H. Lee et al. [57]. Автори виявили, що 42% пацієнтів, госпіталізованих із приводу ІМ з елевцією сегмента ST (STEMI), мали недиагностований тяжкий СОАС (ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год).

Результати випробувань дозволили встановити кореляцію між СОАС і ССЗ, зокрема ІХС [23, 69, 77, 85, 117]. Обсерваційні дослідження показали, що СОАС асоційований із підвищенням ризиком подальших СС-ускладнень у різних підгрупах пацієнтів з ІХС [57, 59, 72, 117, 121]. Хворі на ГКС та СОАС мали вищу частоту як коротко-, так і довгострокових несприятливих СС-подій, ніж без СОАС [9, 57, 64, 72]. У двох когортних дослідженнях вчені виявили збільшення ймовірності ІХС у пацієнтів із СОАС [34, 37]. Так, K.M. Hla et al. встановили, що в осіб із розладами дихання під час сну при ІАГ >30 епізодів за 1 год у 2,6 рази підвищений ризик ІХС чи СН порівняно з такими без порушень дихання [37]. Дані інших випробувань продемонстрували підвищений ризик СС-подій лише серед хворих на ІХС, що не отримували лікування СОАС [23, 77].

Згідно з результатами випробування A. Zapater et al. за участю осіб із СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год), упродовж 2,67 року спостереження було встановлено два фенотипи:

1. Пацієнти без попереднього захворювання серця та ГКС (81%).
2. Пацієнти із попереднім захворюванням серця та ГКС (19%).

У хворих на СОАС першого фенотипу скорегований відносний ризик (ВР) ГКС становив 1,54 (95% ДІ 1,06-2,24; $p=0,02$), тоді як для другого фенотипу – 0,69 (95% ДІ 0,46-1,04; $p=0,08$). Таким чином, СОАС асоційований із підвищенням ризиком повторних СС-подій у пацієнтів в анамнезі без ССЗ і ГКС [122].

За даними дослідження F. Garcia-Rio et al., показане зростання ймовірності ІМ при різних значеннях ІАГ (рис. 3). Метаболічний синдром, ІАГ та індекс атерогенності були незалежними ФР ІМ. Окрім того, автори виявили відмінності у часі виникнення симптомів

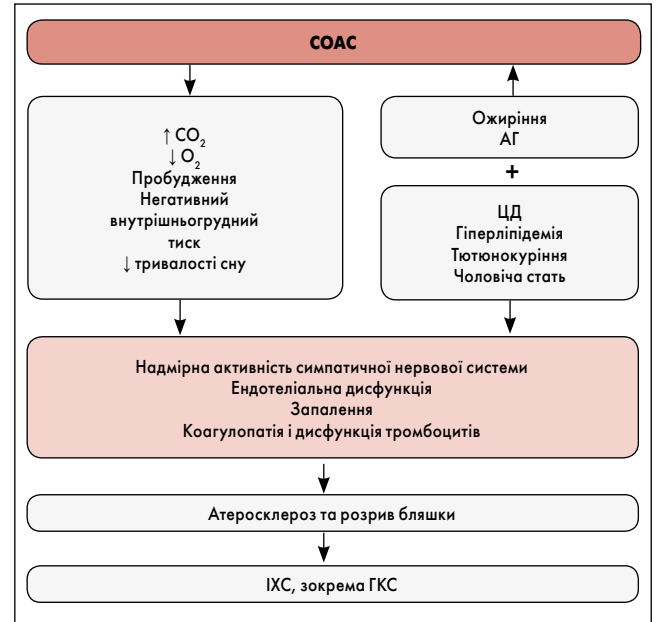


Рис. 2. Механізми впливу СОАС на коронарні артерії

Примітка: ГКС – гострий коронарний синдром. Адаптовано за T. Hein et al., 2012.

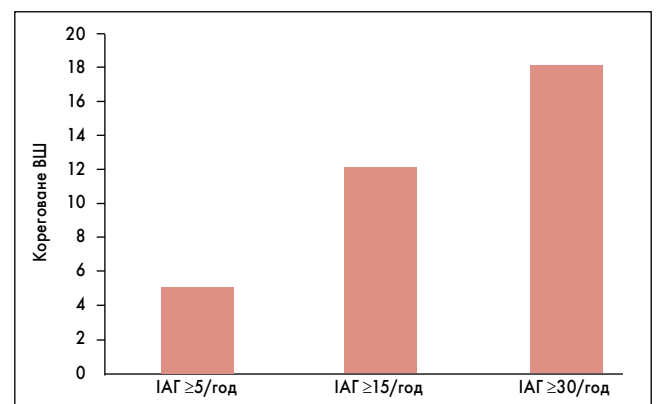


Рис. 3. Корегований ризик ІМ у пацієнтів із СОАС залежно від ІАГ

Примітка: Адаптовано за F. Garcia-Rio et al., 2013.

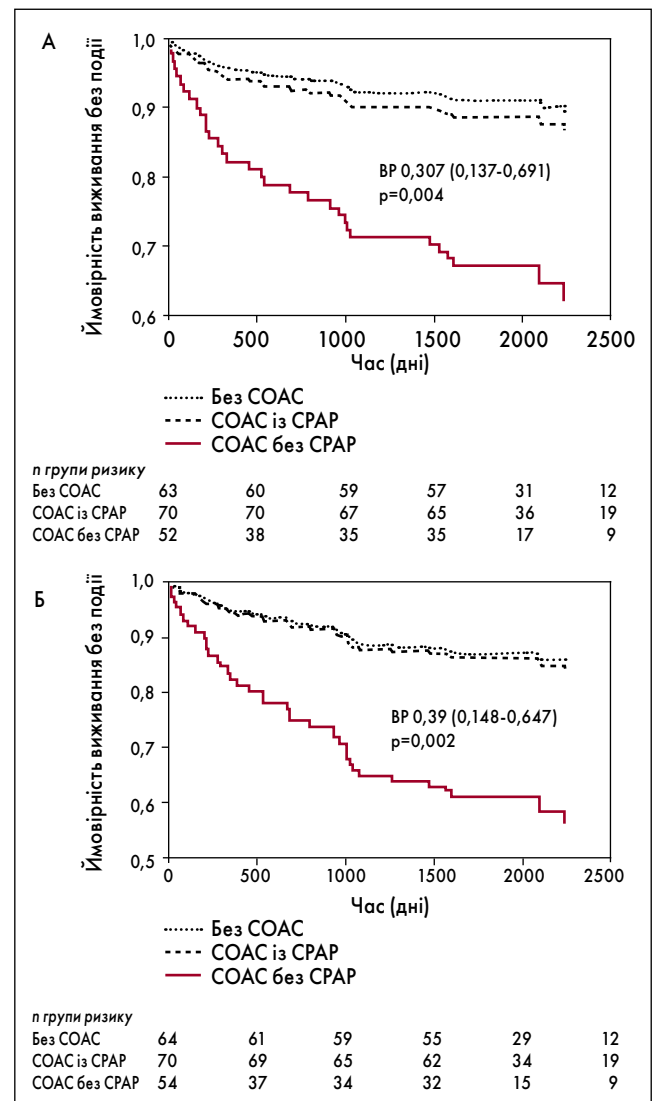


Рис. 4. Час до розвитку повторного ІМ (А) або реваскуляризації (Б) у трьох групах пацієнтів з ІМ

Примітка: Адаптовано за F. Garcia-Rio et al., 2013.

ІМ у пацієнтів з/без СОАС. Розвиток симптомів ІМ з опівночі до 8 год ранку частіше спостерігали в осіб із СОАС (ІАГ ≥ 5 епізодів за 1 год), ніж без цього синдрому (44,2 vs 17,9%, $p=0,004$).

На початку дослідження у 65,6% хворих на ІМ було діагностовано СОАС. Після середнього періоду спостереження (6,5±1 років) пацієнти із СОАС, які не отримували лікування СРАР, мали вищий ризик повторних подій, ніж такі без СОАС (рис. 4).

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 56

Після корегування коефіцієнт частоти захворюваності був 3,24, (95% ДІ 1,53-6,87; $p=0,0018$). Крім того, початок симптомів повторного ІМ з опівночі до 8 ранку виявився значно частішим у пацієнтів із СОАС без СРАР-терапії, ніж у двох інших групах (56,3 vs 14,3 vs 0%; $p=0,030$). Було встановлено, що СОАС – незалежний предиктор ІМ (ВШ 4,9; 95% ДІ 2,9-8,3; $p=0,017$).

Після корегування особи із СОАС, які отримували СРАР-терапію (>3,5 год/добу), мали нижчий ризик повторного ІМ (скорегований ВР 0,16; 95% ДІ 0,03-0,76; $p=0,021$) та реваскуляризації (скорегований ВР 0,15; 95% ДІ 0,03-0,79; $p=0,025$), ніж такі без лікування, який був подібним до показника у пацієнтів без СОАС.

Таким чином, СОАС – незалежний ФР ІМ. Імовірність повторного ІМ та реваскуляризації є меншою в осіб із СОАС із високою прихильністю до СРАР-терапії [29].

СН. Lee et al. встановлено, що СОАС є предиктором фатальних і нефатальних СС-ускладнень у хворих на ГКС [44]. За даними роботи J. Xie et al., у багатоваріантній моделі виразна гіпоксемія ($\leq 85\%$) була незалежним фактором основних несприятливих серцевих подій (ВР 6,05; $p=0,004$) за 15 місяців спостереження [117]. Тяжкий СОАС чинив негативний прогностичний вплив при ІМ з елевацією сегмента ST. Показники виживаності без СС-подій через 18 місяців (рис. 5) у групі з тяжким СОАС (ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год) були значно гіршими, ніж в осіб із нетяжким СОАС ($p=0,021$; log-rank-тест). До того ж мала місце

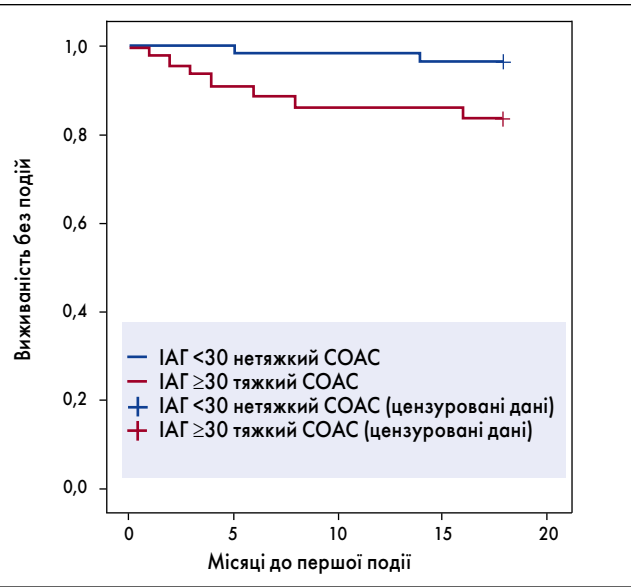


Рис. 5. Крива Каплана – Мейєра виживаності без подій пацієнтів із тяжким СОАС (ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год)
Примітка: Адаптовано за С.Н. Lee et al., 2011.

Табл. 3. Вплив СОАС на ІХС			
Дослідження, рік	Тривалість дослідження	Кількість та вік хворих	Ключові висновки
Y. Peker et al., 2002 [85]	7 років	182 чоловіки (середній вік – 46,8±9,3 року) з СОАС із/без ССЗ	Ризик розвитку ССЗ зростає у чоловіків середнього віку із СОАС. Без урахування лікування СОАС був пов'язаний із майже 5-кратним збільшенням імовірності розвитку ССЗ незалежно від віку, ІМТ, систолічного та діастолічного АТ і тютюнокуріння (ВШ 4,9; 95% ДІ 1,8-13,6). У хворих, що отримали неповну терапію СОАС, незалежний ризик ССЗ підвищився до 11 разів, тоді як ефективне лікування СОАС значно зменшило цей показник (ВШ 0,1; 95% ДІ 0,0-0,7)
C.H. Lee et al., 2009 [58]	2-5 днів після первинного ПКВ	120 осіб (середній вік – 53±10 років) із гострим неускладненим ІМ та первинним ПКВ, чоловіки – 98%	СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) діагностований у 65,7% хворих. Встановлено, що ЦД є значущим ФР розвитку СОАС (ВШ 2,86; 95% ДІ 1,06-8,24; $p=0,033$). Не знайдено доказів, що СОАС асоційований із порушенням мікросудинної перфузії після первинного ПКВ
D.J. Gottlieb et al., 2010 [34]	8,7 року	927 чоловіків і 2495 жінок віком від 40 років	Після корегування ФР СОАС був значущим предиктором ІХС (ІМ, реваскуляризація або смерть від ІХС) лише у чоловіків віком ≤ 70 років (скорегований ВР 1,10; 95% ДІ 1,00-1,21) на 10 одиниць збільшення ІАГ. Серед чоловіків віком 40-70 років з ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год спостерігалася на 68% вища ймовірність ІХС, ніж у таких з ІАГ <5 епізодів за 1 год. СОАС – предиктор СН у чоловіків, але не в жінок (скорегований ВР 1,13; 95% ДІ 1,02-1,26 на 10 одиниць збільшення ІАГ). Чоловіки з ІАГ ≥ 30 епізодів за 1 год мали на 58% вищий ризик розвитку СН, ніж при ІАГ <5 епізодів за 1 год
N.A. Shah et al., 2010 [100]	2,9 року	1436 пацієнтів із СОАС	При некорегованому аналізі ВР коронарних подій, як-от ІМ, реваскуляризація міокарда (ангіопластика, стентування чи АКШ), або СС-смерті у хворих з ІАГ >5 епізодів за 1 год vs <5 становив 2,57 (95% ДІ 1,39-4,72; $p=0,003$). Після корегування традиційних факторів СС-ризiku (зокрема ІМТ та АГ) ВР був 2,06 (95% ДІ 1,10-3,86; $p=0,024$)
G. Loo et al., 2014 [64]	24 місяці	85 хворих на ГКС	У середньому через 14 днів після виконання ПКВ хворим на ГКС (із них 66,2% – імплантатції елютинг-стенту) СОАС діагностовано у 35,3% (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год). Під час 24-місячного спостереження основні несприятливі серцеві та цереброваскулярні події (як-то серцева смерть, ІМ, інсульт, непланова реваскуляризація та госпіталізація із приводу СН) становили 34,9% у групі з СОАС та 5,1% – без нього ($p=0,008$, log-rank-тест). Після корегування СОАС залишався незалежним предиктором основних несприятливих серцевих та цереброваскулярних подій (корегований ВР 6,95; 95% ДІ 1,17-41,4; $p=0,033$)
K.M. Hla et al., 2015, the Wisconsin Sleep Cohort Study [37]	24 роки	1131 хворий на ІХС	Захворюваність на ІХС або СН в осіб із розладами дихання під час сну становила 10,9 на 1000 людино-років. Середній час до події – 11,2±5,8 року. Після корегування щодо віку, статі, ІМТ та куріння ВР ІХС або СН був 1,5 (95% ДІ 0,9-2,6) для ІАГ >0-5 епізодів за 1 год; 1,9 (95% ДІ 0,5-3,5) для ІАГ 5-15 епізодів за 1 год; 1,8 (95% ДІ 0,85-4,0) для ІАГ 15-30 епізодів за 1 год; 2,6 (95% ДІ 1,1-6,1) для ІАГ >30 епізодів за 1 год порівняно з ІАГ 0 ($p=0,02$)
F. Barbe et al., 2015 [9]	6,5-7 днів	213 хворих на ГКС та СОАС (середній вік – 61±10 років, 80% чоловіків, середній ІАГ – 30±14 епізодів за 1 год) та 218 осіб контрольної групи (середній вік – 57±12 років, 82% чоловіків, ІАГ – 6±4 епізодів за 1 год)	Після корегування (щодо куріння, віку, ІМТ та АГ) максимальний вміст тропоніну в плазмі був значно більший у групі пацієнтів із СОАС ($p=0,03$), та вищий ІАГ асоціювався зі зростанням кількості уражених коронарних артерій ($p=0,04$). Середня тривалість перебування у відділенні коронарної патології була більшою у групі СОАС ($p=0,03$)
T. Mazaki et al., 2016 [72]	5,6 року	241 хворих на ГКС, яким проведене первинне ПКВ	Розлади дихання сну (ІАГ ≥ 5 епізодів за 1 год) виявлені у 52,3% пацієнтів. Кумулятивна частота МАССЕ (смерті від усіх причин, рецидиву ГКС, нефатального інсульту та госпіталізації з приводу застійної СН) була значно вищою в осіб із розладами під час сну, ніж у таких без них (21,4 vs 7,8%; $p=0,006$). Багатофакторний аналіз показав, що наявність розладів дихання під час сну була значущим предиктором МАССЕ (ВР 2,28; 95% ДІ 1,06-4,92; $p=0,035$)
J. Xie et al., 2016 [117]	48 місяців	112 хворих на ІМ без попереднього діагнозу СОАС	У 41% осіб діагностували СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год). Пацієнти із СОАС мали вищу частоту МАСЕ (як-то смерть від будь-якої причини, повторний ІМ, нестабільна стенокардія, СН, інсульт та значущі аритмії) порівняно із хворими без СОАС (47,5 vs 24,1%; $\chi^2=5,41$; $p=0,020$)
D. Mohananeey et al., 2017 [78]	18 років	1 850 625 хворих на ІМ з елевацією сегмента ST	У 1,3% пацієнтів, які мали нижчу госпітальну смертність (скореговане ВШ 0,78; 95% ДІ 0,73-0,84), вищі витрати на лікування і довше перебували у стаціонарі, був діагностований СОАС порівняно із групою хворих без СОАС; але частота внутрішньолікарняної зупинки серця була подібною (скореговане ВШ 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03). При цьому хворі на СОАС були молодшими, переважно чоловічої статі, курцями і частіше мали хронічне захворювання легень, депресію, АГ, ІХС, дисліпідемію, ожиріння та ниркову недостатність ($p<0,001$ для всіх)
S. Strausz et al., 2018 [104]	25 років	36963 пацієнтів (>500 000 людино-років)	СОАС – незалежний ФР ІХС, ЦД 2-го типу, ДХН. Після корегування СОАС підвищував ризик ІХС (ВР 1,36; 95% ДІ 1,12-1,64; $p=0,0014$), особливо у жінок (ВР 2,0; 95% ДІ 1,31-3,07; $p=0,0012$), ЦД 2-го типу незалежно від ожиріння (ВР 1,48; 95% ДІ 1,26-1,73; $p=9,11\times 10^{-7}$), ДХН (ВР 1,75; 95% ДІ 1,13-2,71; $p=0,013$)
C.Y. Koo et al., 2020 [51]	5 років	1007 хворих на ІХС, які перенесли АКШ	СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) діагностований у 50,9% пацієнтів. Частота МАССЕ була вищою у хворих на СОАС, ніж у групі без СОАС (2-річна оцінка, 14,7 vs 7,8%; $p=0,002$). ВР МАССЕ у некорегованому регресійному аналізі Кокса становив 1,69 (95% ДІ 1,18-2,43) і залишався статистично значущим після корегування (ВР 1,57; 95% ДІ 1,09-2,25)
L.J. Wang et al., 2021 [111]	Медіана спостереження – 6 місяців	252 хворих на ІМ (середній вік – 68,5±6,9 року), яким проведено реваскуляризацію	СОАС діагностований у 48,4% хворих (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год). Особи із СОАС мали вищі ІМТ і вЧСРБ та нижчі рівні мінімального насичення киснем крові (minSaO_2), а також більшу частку багатосудинного ураження коронарних артерій (усі $p<0,05$). У пацієнтів із СОАС виявили значне підвищення варіабельності серцевого ритму ($p<0,05$) та вищу частоту аритмій. Після корегування традиційних ФР СОАС та гіпоксії ($\text{minSaO}_2 \leq 80\%$) незалежно корелювали із вищою частотою МАССЕ (ВР 4,536; 95% ДІ 1,461-14,084; $p=0,009$)

Примітки: ПКВ – перкутанне коронарне втручання, АКШ – аортокоронарне шунтування, ДХН – діабетична хвороба нирок, вЧСРБ – високочутливий С-реактивний білок.

вища частота непланових реваскуляризацій порівняно з пацієнтами із нетяжким СОАС [57].

Однак дані деяких невеликих випробувань ставлять під сумнів надійність досліджень сну, проведених під час гострих СС-подій [13, 103]. Серед 18 пацієнтів, госпіталізованих із нестабільною стенокардією, ІМ чи лівошлуночковою недостатністю, поширеність розладів дихання під час сну становила 56% при поступленні до стаціонара, а через шість тижнів зменшилася до 28%. Автори вважають, що порушення дихання під час сну в осіб із гострими СС-подіями можуть бути тимчасовими, а дослідження сну для підтвердження/виключення СОАС як потенційного ФР СС-захворюваності слід проводити, коли хворий клінічно стабільний [103].

У невеликому дослідженні, яке включало 40 хворих на гострий ІМ, поширеність СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) протягом ≤ 5 днів після розвитку ІМ становила 55%. Протягом 12 тижнів після події кількість епізодів апное та гіпноное зменшилася серед пацієнтів, у яких спостерігали підвищення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) порівняно із групою без її змін. Автори дійшли висновку, що поліпшення скоротливої функції ЛШ в осіб з ІМ пов'язане зі зменшенням обструктивних подій під час сну [13]. Однак слід зазначити, що розглянуті дослідження включали малі вибірки хворих.

Подібні результати були отримані також в інших роботах [65, 106]. У хворих на ІМ з елевацією сегмента ST та із вперше діагностованим СОАС при надходженні хворого до стаціонара частота останнього була 46%. Тяжкість СОАС у пацієнтів з ІМ із часом зменшилася, а зниження ІАГ корелювало із підвищенням ФВ ЛШ та зворотним ремоделюванням ЛШ [106]. У 36,9% осіб з ІМ та стабільною ІХС, які частіше мали ЦД, АГ, гіперліпідемію, хронічну хворобу нирок та більший індекс маси тіла (ІМТ), був діагностований СОАС ($p<0,05$ для всіх). Автори зазначають, що на частоту діагностики СОАС впливає час дослідження: СОАС частіше виявляли впродовж перебування хворих у стаціонарі, ніж при амбулаторному обстеженні ($p=0,037$) [65].

Як відомо, при ІМ з елевацією сегмента ST відбувається зниження скоротливості ЛШ, яка може покращитися через 3-6 місяців [4]. До того ж транзиторний стан дисфункції міокарда під час гострої фази ІМ часто призводить до затримки рідини, яка перерозподіляється ротрально до ший під час сну, що викликає набряк верхніх дихальних шляхів і зворотний СОАС [15]. Слід також зазначити, що, на відміну від центрального апное сну та за відсутності порушень дихання під час нього, СОАС асоційований зі сферичним ремоделюванням серця протягом перших 12 тижнів після гострого ІМ, що пов'язано з негативними перепадами внутрішньогрудного тиску [26].

Систематичний огляд та метааналіз Н. Wang et al. показав, що основні несприятливі серцеві події, як-то смерть, повторний ІМ, реваскуляризація, МАСЕ (ВШ 2,28; 95% ДІ 1,24-4,18; $p=0,008$) та смертність від усіх причин (ВШ 1,95; 95% ДІ 1,08-3,54; $p=0,03$), були достовірно вищими у групі СОАС. Однак тяжкі ускладнення – серйозні несприятливі серцеві і цереброваскулярні явища (МАССЕ), повторний ІМ, реваскуляризація, інсульт, летальні випадки (ВШ 1,38; 95% ДІ 0,97-1,98; $p=0,07$) і серцева смерть (ВШ 1,79; 95% ДІ 0,77-4,16; $p=0,18$), істотно не відрізнялися [110].

Інші дані отримані у дослідженні в Йорданії за участю 398 хворих на ІХС, яким проводили коронарну ангіографію ($\geq 50\%$ стенозу принаймні однієї коронарної артерії). Відмінностей щодо поширеності симптомів та ймовірності СОАС між пацієнтами з/без ІХС не спостерігалася ($p>0,05$). Крім того, за допомогою логістичної регресії не було встановлено значущого зв'язку між ризиком СОАС та ІХС (скореговане ВШ 0,93; 95% ДІ 0,60-1,44; $p=0,752$) [42].

У таблиці 3 наведені дослідження, проведені з метою з'ясування зв'язку чи впливу СОАС на ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції
Продовження читайте у наступному номері

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

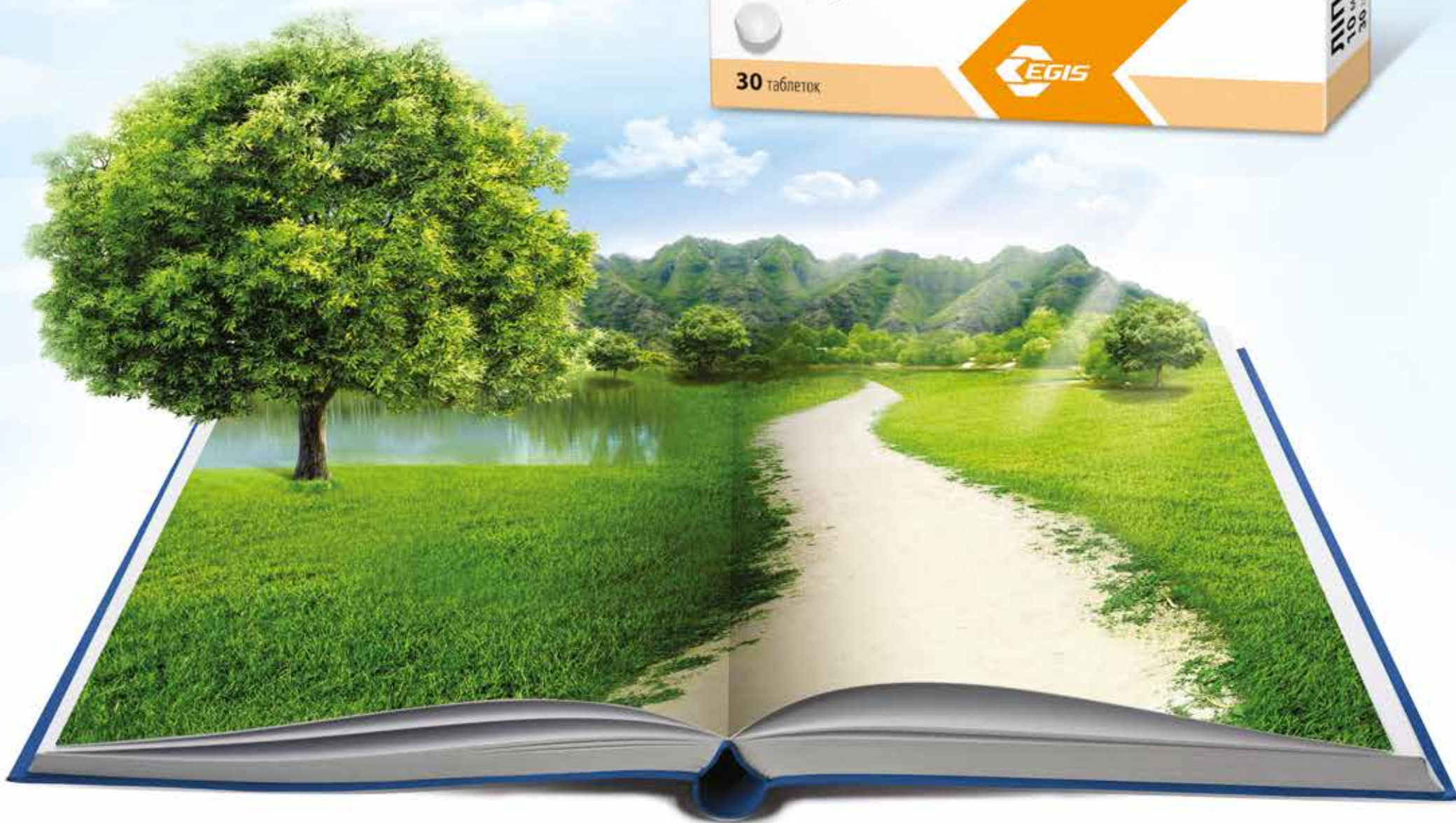


ЛІПОБОН

езетиміб

ПОКАЗАННЯ:

- Первинна гіперхолестеринемія
- Профілактика серцево-судинних подій*



*Інструкція для медичного застосування препарату Ліпобон.

Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ). Гомозиготна ситостеролемія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Головний біль, втома та ін. **** Р.П.** № UA/18290/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

****Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.**

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

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

