



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 1-2 (80-81)
2022 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Дмитро Рекалов

Стратегія персоналізованої
терапії
для пацієнтів
із ревматичними
захворюваннями

Читайте на сторінці 13



Кандидатка медичних наук

Олена Гарміш

Як правильно призначати
глюкокортикостероїди
при системних
васкулітах?

Читайте на сторінці 18



Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

Ішемічна хвороба серця
і синдром
обструктивного
апноє сну

Читайте на сторінці 20



Доктор медичних наук,
професор

Юрій Сіренко

Гострі питання
кардіології
в умовах
реальної практики

Читайте на сторінці 25



**Депо
Медрол**

метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

**Солу
Медрол**

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол

метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

60 років застосування*

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵

Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved products. Доступно <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dail/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011153>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dail/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dail/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011757> станом на 09.06.2022. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006; 43 (5): 321-331. 3. Smith M.D., Allen M.J., Roberts-Thomson P.J., Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy or effective adjuvant treatment? Annals of the Rheumatic Diseases, 1990; 49: 265-267. 4. Czock D., Frieder K., Franz M., et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005; 44 (1): 61-96. 5. Korynol., Adam B.V., Allison G.M., et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the eff effectiveness of adding DepoMedrol to a local anesthetic injection in postmeniscectomy patients with osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine, 2009; 37(6): 1077-1082.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці;
32 мг по 20 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колagenoзи, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менингіт із субарahnoidalним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінелоз із ураженням нервової системи або м'язів. Більш детально – див. інструкцію. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Терапія високими дозами може бути застосована при таких клінічних ситуаціях, як набряк мозку (200–1000 мг/добу), трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу) та розсіяний склероз. Препарат застосовують у підв'язній практиці. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. Побічні реакції. Часто спостерігають: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливост до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супровідними клінічними симптомами), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, адреналічний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливістю перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загосання ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При спільному застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надрозділи повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спільному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально – див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливост до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекції, крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна аденогипофізарна недостатність). Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу сильність до затримки натрію та води, ніж преднізолон. Відносна активність метилпреднізолону та гідрокортизону становить щонайменше чотири до одного. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 Наказ МОЗ України №516 від 13.05.2017 р., Зміни внесеноНаказ МОЗ №2854 зі змінами від 10.12.2020 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах;
500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ревматичні захворювання, колagenoзи (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в'єкцій ін'єкцій, або у вигляді в'єкцій інфузій. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в'єкцій впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматичних захворювань: 1 г/добу в'єкцій протягом 1-4 днів або 1 г/місяця протягом 6 місяців в'єкцій. (Більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. Інтраокулярне введення. Епідуральне введення. Побічні реакції. Опортуністичні інфекції, інфекції перитоні, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичну й анафілактоїдну реакції), синдром Кушинга, гіпопитуїтаризм, синдром відміни стероїдів, метаболічний ацидоз, ліпоматоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, підвищення апетиту, епідуральний ліпоматоз, підвищення внутрішньочерепного тиску, застіна серця недостатності (у сильних доз цього пацієнта), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, гіпернатріємія, гіпернатріємія, набряк, протина, міокардіо, ексма, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопигментація шкіри. (Більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилену та кліренсу ізоніазиду. Вплив метилпреднізолону на пероральні антикоагулянти є мінімальним. Повідомлялося як про посилення, так і про послаблення дії антикоагулянтів у разі одночасного застосування з кортикостероїдами. Тому слід контролювати показники коагуляції для підтримання бажаного антикоагуляційного ефекту. Кортикостероїди можуть впливати на дію антихолінергічних препаратів. Повідомлялося про випадки гострої міопатії на фоні одночасного застосування високих доз кортикостероїдів та антихолінергічних препаратів, зокрема нейром'язових блокаторів. Стероїди можуть послаблювати дію антихолінестеразних засобів у пацієнтів з міастенією гравіс. (Більш детально – див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть підвищувати вразливість до інфекцій, маскуюти деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може зникати опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш вразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа і кір можуть мати більш серйозний наслідок навіть при легкому наслідку в дитині, яка не має імунітету, або в дорослому, який отримують кортикостероїди. (Більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішнього зовнішнього та внутрішньочерепного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Рестраційне посвідчення в Україні: UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1655, Зміни внесено Наказом МОЗ № 814 від 16.05.2022 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
суспензія для ін'єкцій по 40 мг у флаконах; по 1 флакону у картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колagenoзи, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набряковий синдром, захворювання органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. Більш детально – див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньочерепно, періартікулярно, інтраабдоміально або шляхом введення в м'язи тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтраспинально. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якомога коротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з адреногінетальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Діалітичній терапії пацієнтів ревматичним артритом доза щоденного внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально – див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтраокулярне введення, внутрішньочерепне введення, епідуральне введення, інтраабдомінальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкцій (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крілопідчелюстний вузол). Системні грибкові інфекції. Більш детально – див. інст. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препарату можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарські засоби включають: судороги, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожиль, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запалювання. Більш детально – див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення створення токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигепатитними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально – див.інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньочерепного введення (або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання атрогеним інфекціям). Внутрішньочерепне введення ін'єкцій кортикостероїдів може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. Більш детально – див. інст. **Фармакологічні властивості.** Діпо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикостероїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Діпо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Діпо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також ін'єкційно для місцевого лікування. Тривала активність препарату Діпо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. Більш детально – див. інст. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Рестраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1438. Зміни внесено Наказом МОЗ № 2797 від 16.12.2021 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua



PP-DEM-UKR-0045

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

* Наклад із 10.05.2022 р.

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

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 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 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. 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 дозу 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 постгеморагічної 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 помірним чи 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-рр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоназол, 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 МОЗ України № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України № 2034 від 23.09.21 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.



Порівняльна оцінка апіксабану та ривароксабану щодо розвитку великих ішемічних або геморагічних подій у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) підвищує ризик розвитку інсульту в п'ять разів і вважається причиною 15% усіх епізодів. Антикоагулянтна терапія для запобігання виникненню ішемічних подій є важливим аспектом лікування цього хронічного захворювання. Апіксабан та ривароксабан – найчастіше призначувані пероральні антикоагулянти для профілактики ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП. W.A. Ray et al. виконали дослідження з метою оцінити великі ішемічні та геморагічні події у хворих на ФП, які приймали ці препарати. Отримані результати опубліковані у виданні JAMA (2021; 326 (23): 2395-2404).

Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) мають переваги перед антагоністами вітаміну К у пацієнтів із ФП, адже відрізняються більш передбачуваною фармакокінетикою, простішим використанням та ліпшими клінічними результатами (January et al., 2019). Апіксабан і ривароксабан є прямими інгібіторами активованого фактора Ха і мають порівнянний період напіввиведення, але також характеризуються відмінностями у клінічних результатах (Gong, Kim, 2013). Щоб мати вичерпне уявлення про вплив тривалої антикоагулянтної терапії цими препаратами для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, W.A. Ray et al. (2021) провели дослідження з метою оцінки ризику й частоти великих ішемічних і геморагічних подій.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та спостереження за пацієнтами

У дослідження увійшов 581 451 пацієнт із ФП, що розпочав лікування ПОАК (353 879 – апіксабаном та 227 572 – ривароксабаном). Середній вік учасників становив 77 років (50,2% – жінки), 23,1% отримували знижену дозу антикоагулянтів.

Когорта пацієнтів складалася з користувачів програмою медичного страхування Medicare віком ≥65 років (Graham et al., 2016). Учасники повинні були надати всі демографічні дані та мати виписаний рецепт лікаря на апіксабан або ривароксабан у стандартній (5 мг двічі на день для апіксабану та 20 мг/добу для ривароксабану) або зниженій (2,5 мг двічі на день для апіксабану та 15 мг/добу для ривароксабану) дозах для лікування ФП за період 2013–2018 рр. Зменшену дозу було призначено хворим із клінічними характеристиками, що могли вплинути на підвищення концентрації препаратів у плазмі крові (Zimetbaum, 2017).

До дослідження були включені:

1. Хворі з підтвердженим діагнозом ФП / тріпотіння передсердь упродовж останніх 90 днів та без проявів, які могли викликати розвиток зворотної ФП за останні 30 днів.
2. Учасники, що не мали приймати альтернативні пероральні антикоагулянти за показаннями, не перенесли інсульт чи не були госпіталізовані через кровотечу протягом останніх 30 днів.
3. Пацієнти, які не страждали на невиліковну патологію, не перебували на довгостроковій терапії, не мали стенозу

мітрального клапана або тяжкого хронічного захворювання нирок (стадії 4, 5 або термінальна).

4. Особи із заміною серцевого клапана (ПОАК є варіантом лікування для хворих із біологічними, але не механічними, протезами).

Причини завершення спостереження за хворими: перерва у прийманні антикоагулянтів 30 днів; виписаний рецепт на інший антикоагулянт; зміна дози антикоагулянту; розвиток хронічної хвороби нирок 4, 5 або термінальної стадії; настання строку завершення дослідження (30 листопада 2018 р. або через 4 роки після початку застосування антикоагулянтів); припинення користування програмою Medicare; досягнення будь-якого клінічного результату; смерть.

Оцінка результатів

Первинними результатами дослідження були: ішемічний/геморагічний інсульт, системна емболія, інші інтракраніальні й фатальні екстракраніальні кровотечі (смерть протягом 30 днів від початку кровотечі) (Sherwood et al., 2015; Graham et al., 2019). Вторинні результати включали: нефатальні екстракраніальні кровотечі та загальну смертність, яка передбачала виникнення фатальних ішемічних або геморагічних подій (смерть упродовж 30 днів від початку інсульту) та інші летальні випадки під час спостереження.

Статистичний аналіз

Скорегований ризик клінічних наслідків оцінювали за допомогою показника відносного ризику. Для аналізу різниці у частоті подій при лікуванні апіксабаном та ривароксабаном було використано розподіл Пуассона (Allison, 2010). Зазначені показники розраховували для пацієнтів залежно від дози. Усі статистичні аналізи були виконані за допомогою програми SAS, версії 9.4 (SAS Institute). Статистичну значущість визначали як 95% довірчі інтервали (ДІ).

Результати дослідження Первинні наслідки

Під час спостереження було зареєстровано 6946 великих серцево-судинних подій: 3807 ішемічних і 3139 геморагічних. Ризик первинних наслідків був вищим у групі ривароксабану порівняно з апіксабаном зі скорегованими показниками 16,1 і 13,4 на 1 тис. людино-років відповідно (таблиця). Зокрема, у пацієнтів, які

приймали ривароксабан, мала місце більша ймовірність як серйозних ішемічних (скорегована частота – 8,6 vs 7,6 на 1 тис. людино-років), так і геморагічних інсультів (7,5 vs 5,9 на 1 тис. людино-років). Також на тлі лікування ривароксабаном спостерігався підвищений ризик розвитку ішемічних (скорегована частота – 8,3 vs 7,2 на 1 тис. людино-років), геморагічних подій (2,5 vs 1,7 на 1 тис. людино-років) і фатальних екстракраніальних кровотеч (1,4 vs 1,0 на 1 тис. людино-років).

Вторинні наслідки

Хворі, які отримували ривароксабан, мали підвищений ризик вторинних наслідків (таблиця). Ймовірність виникнення нефатальних екстракраніальних кровотеч у групі ривароксабану була більшою, ніж на тлі терапії апіксабаном (39,7 vs 18,5 на 1000 людино-років), включно з ризиком кровотечі з боку шлунково-кишкового тракту (35,2 vs 16,3 на 1 тис. людино-років).

Нескорегований рівень загальної смертності при застосуванні ривароксабану був нижчим, ніж на апіксабані (39,2 vs 45,3 на 1 тис. людино-років). Проте після корегування показника у групі ривароксабану було виявлене збільшення загальної летальності (44,2 vs 41,0 на 1 тис. людино-років), зокрема ризику розвитку фатальних ішемічних або геморагічних подій (4,5 vs 3,3 на 1 тис. людино-років).

Оцінка результатів залежно від дозування

ПОАК у знижених дозах отримували 23% пацієнтів у кожній групі. Хворі на лікуванні препаратами у знижених порівняно зі стандартними дозами були старшого віку (82,8 vs 75,2 років), переважно жіночої статі (62,8 vs 46,4%), а також мали вищу частоту інших факторів ризику інсульту (середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc – 5,0 vs 4,1) і кровотеч.

У пацієнтів, які отримували ривароксабан у меншій дозі, спостерігався підвищений ризик первинних наслідків (скорегований показник – 27,4 vs 21,0 на 1 тис. людино-років), зокрема ішемічних/геморагічних подій. На додачу, хворі цієї групи мали більшу ймовірність нефатальних екстракраніальних кровотеч, тоді як загальна смертність серед пацієнтів на ривароксабані й апіксабані у знижених дозах істотно не відрізнялася.

В учасників, які приймали ривароксабан у стандартній дозі, було відзначено підвищений ризик первинних наслідків (скорегований показник – 13,2 vs 11,4 на 1 тис. людино-років) та великих геморагічних подій. Своєю чергою ймовірність серйозних ішемічних подій значно не зростала. Також пацієнти даної групи мали підвищений ризик як нефатальних екстракраніальних кровотеч, так і загальної смертності.

Обговорення

У ретроспективному когортному дослідженні W.A. Ray et al. (2021) за участю пацієнтів віком ≥65 років із ФП початок антикоагулянтної терапії ривароксабаном асоціювався зі значно вищим ризиком великих ішемічних або геморагічних подій порівняно з апіксабаном. Незважаючи на дані, доступні з попередніх випробувань щодо порівняльної ефективності ривароксабану й апіксабану при ФП, у цій роботі вдалося отримати докази, важливі для клінічної практики (Graham et al., 2019; Lip et al., 2018).

По-перше, у дослідження було включено більшу когорту пацієнтів на початковому лікуванні апіксабаном чи ривароксабаном, ніж у попередніх роботах, що дозволило точніше визначити кількість нечастих, але клінічно важливих наслідків, таких як фатальні екстракраніальні кровотечі. До того ж вибірка складалася з осіб віком ≥65 років, які мають вищу частоту ФП та більший ризик серйозних ішемічних або геморагічних подій (Go et al., 2001; Lowenstern et al., 2018).

По-друге, у дослідженні взяли участь хворі, які отримували оцінювані препарати у знижених дозах, на відміну від інших робіт (Graham et al., 2019; Fralick et al., 2020). Кількість великих ішемічних або геморагічних подій виявилася більшою в осіб, які приймали ривароксабан у будь-якому дозуванні, при цьому підвищення ризику було найвиразнішим у пацієнтів на зниженій дозі.

По-третє, основним результатом дослідження була комплексна оцінка користі та шкоди антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ФП. Так, дані попередніх випробувань щодо клінічної важливості нефатальних гастроінтестинальних або інших екстракраніальних кровотеч порівняно з інсультим чи іншими інтракраніальними кровотечами були суперечливими (Eikelboom et al., 2013). Своєю чергою геморагічні події в межах первинних наслідків у дослідженні, що розглядається, включали лише фатальні екстракраніальні кровотечі, що дозволило визначити клінічний ефект при виборі антикоагулянту.

Висновки

Серед осіб віком ≥65 років відзначено вищу частоту ФП та більший ризик серйозних ішемічних чи геморагічних подій. За результатами дослідження W.A. Ray et al. (2021), лікування ривароксабаном хворих на ФП даної вікової групи асоційоване зі значно вищим ризиком великих ішемічних або геморагічних подій порівняно з апіксабаном. Отримані дані підкреслюють важливість правильного вибору антикоагулянтів у зазначеній популяції хворих.

Підготувала **Олена Коробка**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0193



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 «Вісник online» та читайте без обмежень!



 Health-ua.com  Видавничий дім «Здоров'я України»  Health-ua.com

АНКЕТА ЧИТАЧА

 **Здоров'я України**
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заповніть анкету та надішліть на адресу:
Медична газета «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Будь ласка, вкажіть відомості, необхідні для відправлення Тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»

П. І. Б.
Спеціальність, місце роботи
Індекс
Місто/село..... Район..... Область.....
Вулиця.....
Будинок/корпус..... Квартира.....
Телефон раб. моб.
Email
Підпис

Нам важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»?

Назвіть три найліпші матеріали номера

1.
2.
3.

Які теми, на вашу думку, слід висвітлити у наступних номерах?

Публікації яких авторів вам би хотілося далі бачити?

Чи хотіли б ви стати автором статті для тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»?

Якщо так, на яку тему?

Чи є для вас наше видання ефективним щодо підвищення кваліфікації?

Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» та даю згоду на їх використання для отримання від компаній (пов'язаних із ними осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів і рекламних пропозицій. Також я даю згоду на включення моїх особистих даних у базу даних компанії та їх не обмежене у часі зберігання.

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Порівняльна оцінка апіксабану
та ривароксабану щодо розвитку
великих ішемічних або геморагічних подій
у пацієнтів із фібриляцією передсердь 3

Комбінована ліпідознижувальна терапія
як стратегія першої лінії у пацієнтів
із дуже високим ризиком 8

Практичні аспекти подальшого спостереження
за пацієнтами після гострого епізоду
тромбоемболії легеневої артерії 10

Дайджест. 23

Гострі питання кардіології
в умовах реальної практики. 25

РЕВМАТОЛОГІЯ

Стратегія персоніфікованої терапії
для пацієнтів
із ревматичними захворюваннями 13

Як правильно призначати глюкокортикоїди
при системних васкулітах? 18

КАРДІОХІРУРГІЯ

Реваскуляризація коронарних артерій:
основні положення
американських рекомендацій 15

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Аспекти профілактики
серцево-судинних захворювань
при цукровому діабеті
та метаболічних порушеннях 6

Ішемічна хвороба серця
і синдром обструктивного апное сну
Г.В. Мостбауер, к. мед. н., Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ 20

Сучасні уявлення
про ураження серцево-судинної системи
на тлі COVID-19 та постгострі наслідки 27

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»
- 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 фізіотерапії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

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

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

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

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69 ПРОДАКШН»,
вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070
Підписано до друку: червень 2022 р.
Замовлення № 290122021. Наклад 12 750 прим.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 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.

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

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2022 р.)	(передплатний індекс – 37639)

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

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

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2022 р.)	(передплатний індекс – 37639)

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Аспекти профілактики серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті та метаболічних порушеннях

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), що були розроблені як цукрознижувальні засоби з метою лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, продовжують демонструвати переваги як новітні препарати для запобігання розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). В огляді даних останніх досліджень F. Cosentino et al. висвітлено, які результати вдалося отримати на тлі лікування арГПП-1 та іНЗКТГ-2, а також розглянуто аспекти профілактики ССЗ в умовах ЦД та метаболічних розладів. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення роботи, опублікованої у виданні European Heart Journal (2022; 43 (4): 263-270).

Ожиріння

Ожиріння — хронічне рецидивувальне захворювання, що являє собою глобальну проблему охорони здоров'я. Часто труднощі з дотриманням належного способу життя у пацієнтів ускладнюють довгострокове підтримання нормальної маси тіла. Серед методів боротьби з ожирінням доступна бариатрична хірургія, але нерідко після втручання з часом люди знов набирають вагу. Також було показано, що препарати, схвалені для лікування ожиріння, асоціювалися з побічними ефектами з боку серцево-судинної (СС) системи.

Негативний вплив ЦД і ожиріння у світі продовжує зростати. Тож перспективні результати Норфолкського дослідження із профілактики діабету (NDPS) та випробування STEP 1 дали нову надію як для пацієнтів, так і для лікарів (Sampson et al., 2021). У NDPS із медіаною спостереження 24,7 місяця було показано, що при поєднанні терапевтичних заходів у межах надання первинної медичної допомоги з інформуванням про переваги зниження ваги, досяжним збільшенням фізичної активності та зменшенням споживання насичених жирів майже вдвічі знижувався ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб із предіабетом. Поліпшення результатів зберігалося щонайменше впродовж двох років, повторного набору ваги у пацієнтів не відбувалося, і на кожні 11 суб'єктів, які пройшли програму, в 1 вдалося запобігти розвитку хвороби. При цьому було наголошено, що під час запровадження програми із профілактики ЦД необхідно акцентувати увагу пацієнтів на важливості довгострокових змін їхньої поведінки.

Дослідження STEP 1 було сфокусоване на підтвердженні переваг арГПП-1 семаглутиду як схваленого засобу для контролю ваги у дорослих з ожирінням або надмірною вагою. За результатами, 15% когорти втратили 5% ваги, більш як половина — щонайменше 15%, і показник досяг найнижчого приблизно через 60 тижнів (Wilding et al., 2021). Незважаючи на відносно коротку тривалість спостереження, клінічно значущі дані показали, що наразі доступна фармакологічна стратегія для зниження надмірної ваги, представлена семаглутидом, який за ефективністю може конкурувати з бариатричною хірургією для лікування ожиріння та супутніх захворювань.

У дослідженні SELECT наразі беруть участь 17 500 суб'єктів з індексом маси тіла ≥ 27 кг/м² і встановленим ССЗ без ЦД 2-го типу, які отримують семаглутид (2,4 мг) або плацебо. Подальше спостереження триватиме 31-59 місяців. Первинна комбінована кінцева точка включає СС-смерть, нефатальні інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт. Отримані дані допоможуть розширити розуміння принципів лікування ожиріння за допомогою арГПП-1 (Rhyan et al., 2020).

Терапія арГПП-1

У низці масштабних досліджень, присвячених патологіям СС-системи, було показано, що арГПП-1 зменшують серйозні СС-події у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Багато з них включали осіб із ССЗ або множинними факторами СС-ризик, і залишалися незрозумілим, якою мірою лікування арГПП-1 сприяло поліпшенню роботи СС-системи в обох групах ризику.

F. Marsico et al. (2020) опублікували метааналіз даних семи великих досліджень ефекту арГПП-1. При застосуванні цих препаратів мало місце:

- зниження частоти серйозних серцево-судинних подій (MACE) на 12%;
- зменшення випадків інсульту;
- зниження частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності (СН);
- зменшення смертності через ССЗ та загальні причини;
- незначуща тенденція до зниження частоти ІМ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

При зниженні частоти MACE показник NNT (кількість хворих, яких необхідно пролікувати) для запобігання розвитку однієї події становив 73, одному летальному випадку — 118, одній госпіталізації через СН — 300. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що арГПП-1

продемонстрували свою користь у зменшенні подій, пов'язаних з атеросклерозом.

У п'яти із цих досліджень брали участь лише пацієнти зі встановленими ССЗ та факторами СС-ризик. Науковці не виявили різниці щодо MACE між двома групами, що також вказувало на переваги арГПП-1 в осіб без ССЗ.

Наведені дані підтверджено у настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 р. щодо лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та ССЗ, а також хворих на ЦД 2-го типу та множинними факторами ризику, в якій зазначено, що арГПП-1 мають доведену СС-ефективність щодо зниження захворюваності й рекомендовані для застосування.

Іншим арГПП-1, який привернув увагу в кардіологічній спільноті, є ефпегленатид на основі ексендину-4. У дослідженні AMPLITUDE-O було показано, що препарат зменшував ймовірність СС-подій у хворих на ЦД 2-го типу (Gerstein et al., 2021; Cannon et al., 2020). Зокрема, ефпегленатид суттєво знижував частоту ниркової комбінованої кінцевої точки, що включала новий епізод макроальбумінурії, збільшення співвідношення альбумін/креатинін в сечі $\geq 30\%$ від вихідного рівня, стійке зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на $\geq 40\%$, замісну ниркову терапію або стійку рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Важливо відзначити, що кардіоренальний ефект ефпегленатиду було виявлено незалежно від базової терапії іНЗКТГ-2. Це підтверджує той факт, що використання комбінованого лікування арГПП-1 та іНЗКТГ-2 має різні переваги, які надає кожен із цих класів препаратів.

Застосування іНЗКТГ-2

Останнім часом стали доступними дані низки робіт, присвячених ефективності іНЗКТГ-2. Так, довгострокові ефекти ертугліфлозину в дозі 5 або 15 мг на ниркові та СС-наслідки оцінювали у дослідженні VERTIS CV (Cosentino et al., 2020). Було показано, що ертугліфлозин у пацієнтів із ЦД 2-го типу та атеросклеротичними ССЗ виявився не менш ефективним за плацебо щодо MACE, комбінованої кінцевої точки, що включала СС-смерть та нефатальні ІМ/інсульт (відносний ризик [ВР] 0,97). Користі препарату щодо першої вторинної кінцевої точки — летальних випадків від ССЗ або госпіталізацій із приводу СН, не спостерігалось (ВР 0,88). Тому оцінку інших вторинних кінцевих точок далі не проводили.

Оскільки до VERTIS CV було залучено велику когорту осіб із СН в анамнезі та відомою фракцією викиду (ФВ) до включення в дослідження, нещодавно був проведений аналіз впливу ертугліфлозину порівняно з плацебо на серію результатів, пов'язаних із СН (Bhatt et al., 2021). Автори виявили, що лікування ертугліфлозином зменшувало первинні та загальні випадки госпіталізацій із приводу СН. Ефект препарату на ВР першої госпіталізації через СН був однаковим у пацієнтів із/без СН в анамнезі, а також в осіб із СН в анамнезі зі зниженою ФВ $\leq 45\%$ або збереженою ФВ $> 45\%$. Найбільша користь ертугліфлозину спостерігалася у трьох групах: хворих із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², осіб з альбумінурією та тих, хто отримував діуретики.

У дослідженні SOLOIST вивчали іНЗКТГ-2 сотагліфлозин у пацієнтів із ЦД і гострою декомпенсованою СН (Szarek et al., 2021). Науковці встановили, що застосування препарату в межах лікарні після стабілізації стану хворих було безпечним. На додаток, мало місце значне зниження загальної СС-смерті, госпіталізацій та невідкладних відвідувань із приводу СН: відносне зниження ризику (ВЗР) становило 33%, абсолютне зниження ризику (АЗР) — 25 подій на 100 пацієнто-років.

Таким чином, отримані дані дозволяють стверджувати, що іНЗКТГ-2 слід використовувати як початкове лікування у пацієнтів із ЦД і СН перед випискою зі стаціонару за відсутності протипоказань.

Випробування SCORED було сфокусоване на порівнянні ефекту сотагліфлозину і плацебо в осіб із ЦД і хронічною хворобою нирок (ХХН) (Bhatt et al., 2021). Вчені виявили суттєве зменшення загальної кількості летальних випадків від ССЗ, ІМ та інсультів, а також госпіталізацій і невідкладних звернень із приводу СН (ВЗР — 26%,

АЗР — 1,9 випадку на 100 пацієнто-років). Своєю чергою результати попередніх досліджень іНЗКТГ-2 були непослідовними щодо зниження частоти ІМ, і в жодному з них не спостерігалось значного зменшення випадків інсульту.

Слід зазначити, що, незважаючи на прогностичне значення хвороби нирок для СС-результатів, пацієнти із ЦД 2-го типу рідко піддаються стратифікації ризику за нирковими показниками у кардіологічній практиці, при цьому ці параметри відсутні у широко використовуваних алгоритмах прогнозування СС-ризик. Однак результати аналізу даних дослідження VERTIS CV висвітлюють потенційну цінність стратифікації ризику щодо патології нирок як за співвідношенням альбумін/креатинін у сечі, так і за показниками функції нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу для прогнозування ймовірності ССЗ та можливої відповіді на іНЗКТГ-2 (Cherney et al., 2021).

Нещодавній метааналіз шести випробувань включав хворих на ЦД 2-го типу для оцінки ниркових і СС-результатів на тлі лікування препаратами класу іНЗКТГ-2 загалом, а також за наявності чи відсутності ССЗ та ХХН (McGuire et al., 2021). Отримані результати свідчили про знижений ризик MACE та гетерогенність даних щодо СС-смерті. Найбільшу користь було відзначено стосовно таких показників, як:

- зменшення ймовірності прогресування патології нирок;
- зниження частоти госпіталізацій із приводу СН, при цьому результати щодо оцінки даного показника виявилися найбільш послідовними в усіх дослідженнях.

На основі вихідних даних випробувань, присвячених патологіям СС-системи із застосуванням іНЗКТГ-2 у хворих на ЦД, які демонструють зниження частоти пов'язаних із СН кінцевих точок, були проведені спеціальні дослідження за участю пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ). У дослідженнях DAPA-HF та EMPEROR-Reduced було встановлено однозначну користь іНЗКТГ-2 в осіб із СНзНФВ.

У випробуванні DAPA-HF пацієнтів із СНзНФВ, які отримували дапагліфлозин, було розподілено на групи із та без ЦД (Petrie et al., 2020). За результатами, мали місце значні переваги в обох підгрупах лікування (ВР 0,73 і 0,75 в осіб із/без ЦД відповідно). Показник безпеки був також сприятливим у двох підгрупах.

Своєю чергою у дослідженні EMPEROR-Reduced увагу було сфокусовано на тому, якою мірою сприятливий вплив емплагліфлозину на ниркові та СС-кінцеві точки відрізнявся між пацієнтами із/без ЦД та СНзНФВ (Anker et al., 2021). Було показано, що на тлі терапії як ниркові, так і СС-результати у хворих на СНзНФВ не залежали від вихідного діабетичного статусу та показника глікемічного гемоглобіну. Слід зауважити, що деякі лікарі були дуже стурбовані призначенням іНЗКТГ-2 пацієнтам без ЦД, але ризики гіпоглікемії та діабетичного кетоацидозу виявилися незначними.

Окремо доцільно звернути увагу на дані рандомізованого клінічного дослідження A.J.M. Brown et al. (2020), в якому вивчали, чи може дапагліфлозин впливати на регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Було продемонстровано, що лікування дапагліфлозином у 66 осіб із ЦД 2-го типу протягом 12 місяців порівняно із плацебо суттєво зменшувало масу міокарда ЛШ. Це супроводжувалося зниженням систолічного артеріального тиску, ваги, вісцеральної та підшкірної жирової тканини, інсулінорезистентності, рівня високочутливого С-реактивного білка.

Також цікавими є результати випробування SUGAR-DM-HF, відповідно до яких на тлі лікування емплагліфлозином мало місце суттєве зменшення об'єму ЛШ в осіб із СНзНФВ та ЦД 2-го типу або предіабетом (Lee et al., 2021).

Ці спостереження узгоджуються з даними досліджень S. Verma et al. (2019) та C.G. Santos-Gallego et al. (2021), які вказують на зворотне ремоделювання серця як причину зниження частоти госпіталізацій із приводу СН, опосередкованого іНЗКТГ-2, як було показано в EMPEROR-Reduced і DAPA-HF (Petrie et al., 2020; Anker et al., 2021).

У дослідженні EMPERIAL оцінювали вплив емплагліфлозину на здатність до фізичних навантажень та результати, про які повідомляли пацієнти із СНзНФВ та СН зі збереженою ФВ (СНзбФВ) за наявності чи відсутності ЦД 2-го типу (Abraham et al., 2021). Загалом 312 осіб зі СНзНФВ та 315 — СНзбФВ були рандомізовані на групи для приймання 10 мг емплагліфлозину або плацебо протягом 12 тижнів. Первинною кінцевою точкою була зміна відстані при застосуванні тесту із 6-хвилинною ходьбою на 12-му тижні.

За отриманими даними, первинний результат в обох групах хворих був нейтральним. Однак аналіз показників респондентів відповідно до загальної оцінки симптомів за опитувальником Канзас-Сіті щодо кардіоміопатії (KCCQ), оцінки застійних явищ та використання діуретиків продемонстрував користь у пацієнтів, які проходили лікування іНЗКТГ-2. Тож дослідники дійшли висновку, що іНЗКТГ-2 здатні чинити вплив на зазначені фактори.

На додаток, нещодавні аналізи даних досліджень DAPA-HF та EMPEROR-Reduced свідчать про покращення стану здоров'я згідно із KCCQ у хворих, які приймали іНЗКТГ-2 (Kosiborod et al., 2020; Butler et al., 2021).

У дослідженні EMPEROR-PRESERVED, яке включало пацієнтів зі СНзбФВ із/без ЦД, було виявлене значне зниження смертності від ССЗ та госпіталізацій із приводу СН на тлі використання емпагліфлозину (ВЗР – 21%, АЗР – 3,3%) (Anker et al., 2021). Отримані висновки підтвердили результати випробувань SOLOIST і SCORED, в яких спостерігалася суттєва користь від лікування сотагліфлозином у підгрупах пацієнтів, які мали СНзбФВ. У EMPEROR-PRESERVED ці докази були розширені, продемонструвавши переваги іНЗКТГ-2 для хворих без ЦД.

Доцільно відзначити також результати дослідження CANVAS, в якому викликало занепокоєння зростання ризику ампутації майже вдвічі при застосуванні канагліфлозину. Хоча у випробуванні CREDENCE із залученням канагліфлозину та дослідженнях, в яких вивчали дапагліфлозин, емпагліфлозин і ертугліфлозин, таких даних отримано не було. Вчені припустили, що ймовірність ампутації у дослідженнях іНЗКТГ-2 не була вищою, оскільки в них приділяли більше уваги догляду за нижніми кінцівками. Своєю чергою S.K. Paul et al. (2021) проаналізували

дані понад 3 млн американців із ЦД 2-го типу в реальних клінічних умовах і дійшли обнадійливих висновків, що ризик ампутації нижніх кінцівок при застосуванні іНЗКТГ-2 був не вищим, ніж на тлі інших цукрознижувальних засобів. Фактично, захворювання периферичних артерій в анамнезі було найбільш можливою причиною ампутації, що підкреслює важливість своєчасного оптимального лікування ЦД 2-го типу, щоб уникнути розвитку та прогресування ураження периферичних артерій.

Антагоністи рецепторів альдостерону

У багатоцентровому дослідженні FIDELIO-DKD за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН 3-4 ст. науковці вивчали довгостроковий вплив нестероїдного селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) фінеренону на ниркові та СС-результати (Bakris et al., 2020). У випробуванні FIGARO CKD використання даного препарату оцінювали в ширшому колі хворих на ХХН та ЦД (Bitt et al., 2021).

Особи із ХХН 2-4 ст. із помірним підвищенням альбумінурії або ХХН 1-2 ст. – із виразним, віднесені до групи фінеренону, мали нижчий ризик первинної комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від СС-причин, нефатальні ІМ/інсульт і госпіталізації з приводу СН (ВР 0,87), ніж ті, хто отримував плацебо. Протективний ефект препарату на СС-результати переважно був зумовлений нижчою частотою госпіталізацій через СН. Незважаючи на те, що кількість серйозних побічних явищ не відрізнялася між групами, частота припинення лікування через гіперкаліємію була вищою при застосуванні фінеренону порівняно із плацебо.

Жирні кислоти омега-3

Вплив комплексів жирних кислот омега-3 у високих дозах на СС-події продовжує вивчатися. У рандомізованому клінічному дослідженні STRENGTH оцінювали ефект комбінації ейкозапентаєнової та докозагексаєнової кислот (карбонової кислоти омега-3) на СС-результати у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією та високим ризиком ССЗ (Nicholls et al., 2020). Загалом 13 078 учасників були рандомізовані для отримання 4 г/добу карбонової кислоти омега-3 або кукурудзяної олії на додаток до звичайної фонові терапії, зокрема статинами.

За отриманими даними, значущої різниці між групами щодо комбінованої кінцевої точки, яка включала СС-смерть, нефатальні ІМ/інсульт, коронарну реваскуляризацію та госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, не спостерігалось. Таким чином, результати не підтверджують ефективності використання цього комплексу жирних кислот омега-3 для зниження захворюваності та смертності від ССЗ у пацієнтів із високим ризиком. Своєю чергою дані випробування рецептурних препаратів, що містять лише ейкозапентаєнову кислоту (ікозапентетил), виявилися позитивними.

Оновлені положення європейських рекомендацій Профілактика ССЗ у клінічній практиці

Рекомендації ESC 2021 р. щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці є оновленим варіантом попереднього документа 2016 р. та сфокусовані, зокрема, на ролі модифікації факторів ризику (Visseren et al., 2021). У настанові запропоновано використовувати поетапний, персоналізований підхід до стратифікації ризику та застосування стратегій терапії як перший крок. Своєю чергою другий крок націлений на інтенсивну профілактику та лікування на основі 10-річного СС-ризiku, СС-ризiku протягом життя, перевагах терапії, супутніх захворюваннях, а також побажаннях пацієнта (рисунки). Цільові значення щодо зниження артеріального тиску та рівня ліпідів залишаються незмінними, але підкреслено необхідність прийняття рішень щодо вибору лікування на основі оцінки індивідуального ризику.

Діагностика й лікування гострої та хронічної СН

Нові концепції в рекомендаціях ESC 2021 р. щодо СН включають спрощений алгоритм лікування СНзбФВ відповідно до фенотипів для індивідуального лікування (McDonagh et al., 2021). Зокрема, іНЗКТГ-2 дапагліфлозин та емпагліфлозин рекомендовані на додаток до оптимальної медикаментозної терапії для пацієнтів із СНзбФВ незалежно від діабетичного статусу (І, А).

Як відомо, дапагліфлозин та емпагліфлозин як ад'ювантна терапія до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / інгібіторів рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI), β-блокаторів та АМР знижують ризик СС-смерті та погіршення перебігу СН у пацієнтів із СНзбФВ (таблиця). Ці чотири основні методи фармакологічного лікування слід призначати якомога швидше за контролю профілю безпеки.

Подвійний шлях інгібування тромбозу

У дослідженні COMPASS було встановлено переваги подвійного шляху інгібування тромбозу за допомогою ривароксабану по 2,5 мг двічі на добу та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах в осіб з ішемічною хворобою серця або захворюванням периферичних артерій. Аналіз даних показав стійку користь лікування у пацієнтів із/без ЦД (Bhatt et al., 2020). Зокрема, мало місце більш значуще АЗР, з огляду на вищий вихідний СС-ризик у хворих на ЦД. Також слід відзначити втричі суттєвіше зменшення смертності в осіб із ЦД порівняно з тими, хто не мав ЦД (АЗР 1,9 та 0,6% відповідно). При дослідженні сукупних СС-результатів, що включали СС-смерть, ІМ, інсульт, серйозні несприятливі явища з боку кінцівок або велику ампутацію судин, ВЗР становило 27%, АЗР – 2,7% у пацієнтів із ЦД на тлі подвійного шляху інгібування ривароксабаном та АСК порівняно із монотерапією АСК.

Важливо зауважити, що надмірна небезпека кровотечі, виявлена у загальній популяції, не підвищувалася у підгрупі пацієнтів із ЦД. Окрім того, хоча мало місце зростання частоти великих кровотеч, не було значного збільшення випадків фатальних або внутрішньочерепних кровотеч у загальній популяції або осіб із ЦД. Незважаючи на те, що при застосуванні схеми подвійного шляху інгібування кількість подій була відносно невеликою, особам із підвищеним ризиком кровотечі таку терапію не слід призначати.

Також доцільно зазначити, що із дослідження COMPASS були виключені пацієнти з показаннями для використання подвійної антитромбоцитарної терапії, як-то нещодавно перенесений гострий коронарний синдром або стентування; отже, отримані результати не застосовувані до цієї категорії хворих.

Підготувала Олена Коробка

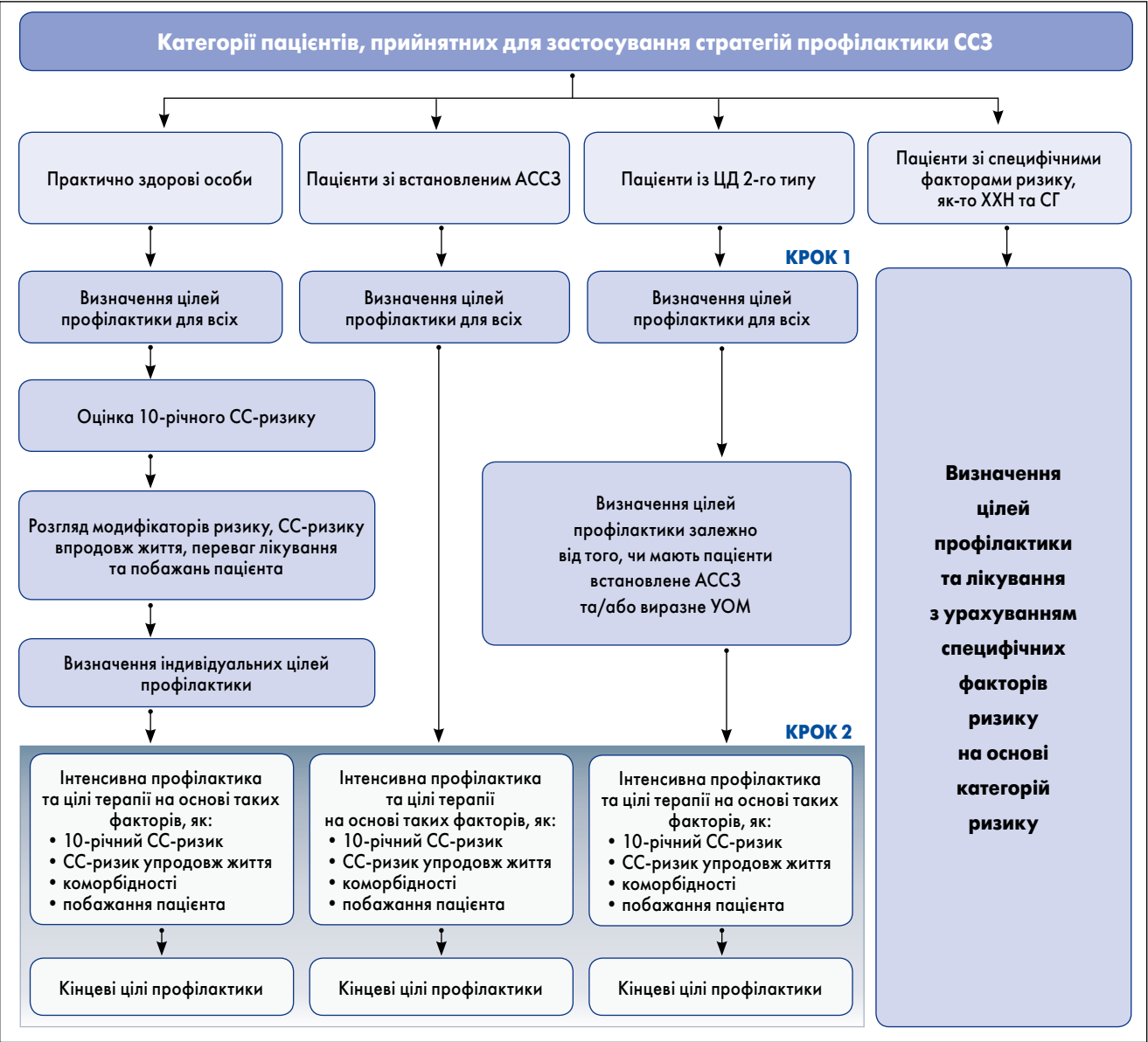


Рисунок. Поетапний підхід до стратифікації ризику та визначення варіантів лікування відповідно до рекомендацій ESC із профілактики ССЗ

Примітки: АССЗ – атеросклеротичні ССЗ, СГ – сімейна гіперхолестеринемія; УОМ – ураження органів-мішеней. Адаптовано за F.L.J. Visseren et al. (2021).

Таблиця. Рекомендації ESC щодо фармакологічних методів лікування для пацієнтів із СНзбФВ II-IV ФК за NYHA (ФВ ЛШ ≤40%)		
Рекомендації	Клас	Рівень
Застосування іАПФ рекомендоване для всіх пацієнтів із СНзбФВ з метою зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та смертності	I	A
Використання β-блокаторів рекомендоване для осіб зі стабільною СНзбФВ з метою зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та смертності	I	A
Застосування АМР рекомендоване для пацієнтів із СНзбФВ з метою зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та смертності	I	A
Використання дапагліфлозину або емпагліфлозину рекомендоване для хворих на СНзбФВ з метою зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та смертності	I	A
Застосування сакубітрілу/валсартану рекомендоване як заміна іАПФ для пацієнтів із СНзбФВ з метою зниження ризику госпіталізацій із приводу СН та смертності	I	B

Примітка: ФК за NYHA – функціональний клас СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця. Адаптовано за T.A. McDonagh et al. (2021).

Комбінована ліпідознижувальна терапія як стратегія першої лінії у пацієнтів із дуже високим ризиком

На сьогодні доведено причинно-наслідковий зв'язок між підвищеною частотою серцево-судинних (СС) ускладнень і більшою концентрацією холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Зменшення вмісту ХС ЛПНЩ стало наріжним каменем профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ). Якщо спеціального режиму харчування та корекції способу життя недостатньо для зниження ризику розвитку АССЗ, обов'язковим є застосування фармакологічного лікування. Зокрема, потрібний глобальний підхід із врахуванням множинних факторів ризику, як-то контроль рівня артеріального тиску та ХС ЛПНЩ. Президент EAS, професор Kausik Ray разом з іншими провідними спеціалістами* висловили свою точку зору із приводу застосування комбінованої ліпідознижувальної терапії (ЛЗТ) як стратегії першої лінії у пацієнтів із дуже високим ризиком. Пропонуємо до вашої уваги огляд роботи, опублікованої у виданні *European Heart Journal* (2021; 00: 1-4).

Докази на підтвердження необхідності призначення фармакоterapiї для зниження ХС ЛПНЩ

Статини вже давно зарекомендували себе як препарати першої лінії для зменшення вмісту ХС ЛПНЩ. Згідно із даними рандомізованих клінічних досліджень, в яких оцінювали статини та їх комбінацію з езетимібом або моноклональними антитілами до PCSK9, найважливішим є те, наскільки, коли і як довго досягається зниження рівня ХС ЛПНЩ, а не яким чином (Ference et al., 2017; Gencer et al., 2020). Метааналіз рандомізованих клінічних випробувань продемонстрував, що зменшення ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л знижує серцево-судинний (СС) ризик на 21%.

Цей висновок було підтверджено у дослідженнях із використанням менделівської рандомізації, у яких особи з мутаціями в генах, що кодують мішені ЛЗТ, мали нижчі ХС ЛПНЩ і ймовірність розвитку ССЗ (Ference et al., 2012, 2015). Отримані результати демонструють суттєвіше зниження СС-ризiku (50-55%) на 1 ммоль/л зменшення ХС ЛПНЩ, що пов'язано із кумулятивним зниженням впливу ХС ЛПНЩ протягом усього життя.

До настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р. із лікування дисліпідемій увійшла рекомендація щодо необхідності подальшого зменшення ХС ЛПНЩ у хворих груп високого та дуже високого ризику на основі отриманих висновків про те, що нижчі рівні ХС ЛПНЩ є кращими за вищі та не викликають жодних небажаних ефектів (Mach et al., 2020). Для осіб із дуже високим ризиком цільове значення ХС ЛПНЩ було зменшене із 1,8 до 1,4 ммоль/л або зниження значення ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня.

До хворих дуже високого СС-ризiku належать такі групи пацієнтів:

- із документованим атеросклерозом будь-якої локалізації (за даними коронарографії, мультиспектральної комп'ютерної томографії та інших методів досліджень);

- що перенесли інфаркт міокарда або мають в анамнезі коронарну та інші артеріальні ревазуляризації, ішемічний інсульт, захворювання периферичних артерій;
- із цукровим діабетом 2-го типу з ураженням органів-мішеней або із щонайменше трьома основними чинниками ризику або ЦД 1-го типу при ранній маніфестації та тривалістю > 20 років;
- пацієнти з тяжкою ХХН (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²);
- із СС-ризиком за шкалою SCORE $\geq 10\%$;
- із сімейною гіперхолестеринемією та з АССЗ або з іншим головним ФР.

Саме для цієї когорти хворих вкрай важливим є досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, що у реальній клінічній практиці можливе лише за використання інтенсивної гіполіпідемічної терапії (Annemans et al., 2018).

Відмінності між цільовими рівнями ХС ЛПНЩ у рекомендаціях та поточній клінічній практиці

Незважаючи на те, що арсенал препаратів для зниження рівня ХС ЛПНЩ продовжує збільшуватися, досі існують значні розбіжності між цільовими показниками,

зазначеними у настановах, і тими, що досягаються у реальних умовах. У дослідженні DA VINCI було показано, що більшість європейських пацієнтів з АССЗ отримували монотерапію статинами помірної (43,5%) або високої інтенсивності (37,5%). При цьому лише 9% хворих застосовували поєднання статинів з езетимібом і 1% — комбінацію, яка включала моноклональне антитіло до PCSK9 (Ray et al., 2021).

Тому й не дивно, що досягнення у хворих із дуже високим ризиком цільового рівня ХС ЛПНЩ 1,4 ммоль/л, вказаного у європейських рекомендаціях 2019 р., було недостатнім. Так, цільового значення вдалося досягти лише у 22% осіб на високоінтенсивній монотерапії статинами. Отже, необхідність зміни підходів до ведення пацієнтів із гіперхолестеринемією групи дуже високого ризику для поліпшення ефективності лікування та збільшення відсотка хворих, що досягають мети терапії, є очевидною.

Дані з реєстрів, подібні до наведених вище, найдостовірніше відображають клінічні сценарії, оскільки вони взяті з рутинної практики. Таким чином, цілком імовірно, що отримані у реальних умовах результати стосовно частки

пацієнтів, які досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ, є значно гіршими за показники, наведені у поточних настановах. Дійсно, аналізи на основі бази даних виписаних рецептів у Німеччині та даних рутинної практики у Польщі продемонстрували, що лише 20% пацієнтів групи дуже високого ризику досягли цільового значення ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л, зазначеного в європейських рекомендаціях 2016 р. (Fox et al., 2018; Dyrbus et al., 2019).

Серед причин недотримання рекомендацій варто виділити такі, як:

- потенційний розвиток побічних ефектів;
- недостатня інформованість пацієнтів;
- призначення складних схем терапії;
- недоступність медикаментів тощо.

Все це здатне спричинити зниження прихильності хворих до лікування (Fletcher et al., 2005).

У нещодавно проведеному дослідженні науковці порівнювали два різні цільові показники ХС ЛПНЩ (2,6 і 1,8 ммоль/л) у пацієнтів, які використовували ЛЗТ як вторинну профілактику внаслідок перенесеного ішемічного інсульту (Amarengo et al., 2020). Після медіани спостереження 3,5 років були отримані такі результати, що демонструють зниження ступеня ризику в цієї когорти хворих: серйозні СС-події спостерігалися у 8,5% хворих, котрі досягли нижчого цільового рівня ХС ЛПНЩ; серйозні СС-події мали місце у 10,9% тих, хто досяг вищого цільового значення ХС ЛПНЩ.

Таким чином, ці дані відображають зниження ризику на 22% при міжгруповій різниці середніх рівнів ХС ЛПНЩ 0,8 ммоль/л. Також вони підтверджують той факт, що у пацієнтів із дуже високим ризиком досягнення нижчого цільового ХС ЛПНЩ забезпечує суттєвіше зменшення ризику.

У цьому контексті цікавими є результати дослідження DA VINCI (Wilson et al., 2012). Із-поміж 2974 пацієнтів з АССЗ 82% мали $> 20\%$ 10-річний ризик фатальних і нефатальних СС-подій за алгоритмом REACH та отримували вторинну профілактику. Середній рівень ХС ЛПНЩ в учасників становив 2,1 ммоль/л. Зменшення ХС ЛПНЩ із 2,1 ммоль/л до рекомендованого 1,4 ммоль/л у цій групі хворих дуже високого ризику привело до зниження відносного ризику на 14,7%, згідно із пропорційним зниженням ризику на 21%, пов'язаного зі зменшенням ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л.

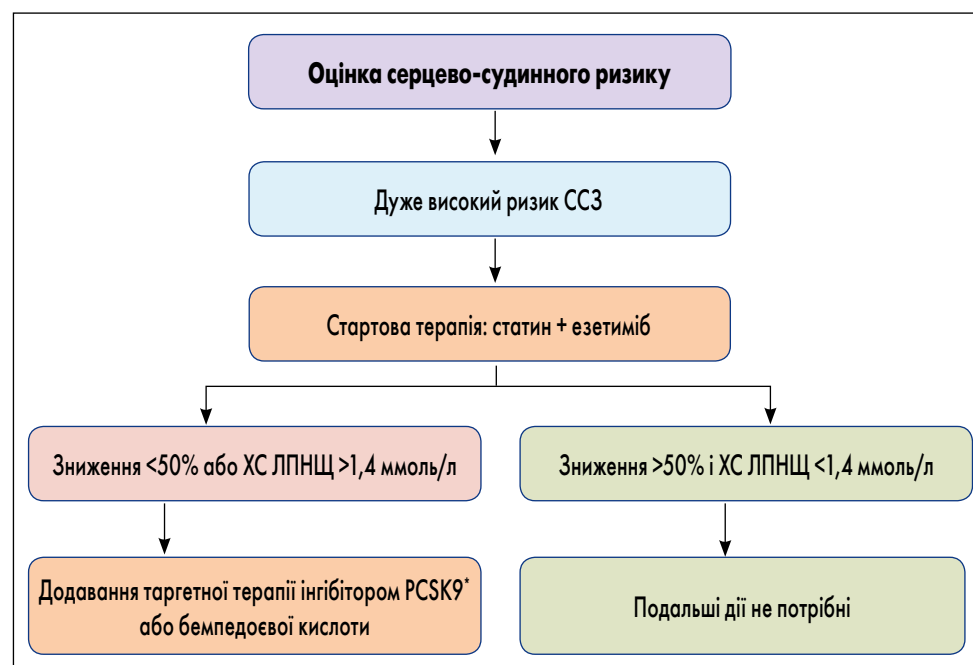


Рисунок. Спрощений алгоритм комбінованої ЛЗТ у хворих на АССЗ із дуже високим ризиком

Примітка. * Таргетна терапія інгібітором PCSK9 = моноклональні антитіла до PCSK9 (алірокумаб чи еволюкумаб) або терапія малою інтерферувальною РНК (siRNA), що пригнічує експресію гена, який кодує PCSK9 (інклізіран). Доступність терапії бемпедоевою кислотою та siRNA PCSK9 може варіювати в різних країнах.

* K.K. Ray¹, L.F. Reeskamp², U. Laufs³, M. Banach⁴, F. Mach⁵, L.S. Tokgozoglu⁶, D.L. Connolly⁷, A.J. Gerrits⁸, E.S.G. Stroes⁹, L. Masana¹⁰, J.J.P. Kastelein¹¹; ¹ Імперський центр профілактики серцево-судинних захворювань, Відділення первинної медичної допомоги та громадського здоров'я, Школа громадського здоров'я, Імперський коледж Лондона, Велика Британія; ² Кафедра судинної медицини, Медичні центри Амстердамського університету, Нідерланди; ³ Університетська лікарня Лейпцига, Німеччина; ⁴ Кафедра артеріальної гіпертензії, Лодзинський медичний університет, Польща; ⁵ Відділення кардіології, Женецька університетська лікарня, Швейцарія; ⁶ Відділення кардіології, Медичний факультет Університету Хаджеттепе, Анкара, Туреччина; ⁷ Відділення кардіології, Лікарні Сендвела й Західного Бірмінгема NHS Trust, Інститут серцево-судинних наук, Бірмінгемський Університет, Велика Британія; ⁸ MEDCON International, Нідерланди; ⁹ Відділення судинної медицини та метаболізму, Відділення дослідження ліпідів та атеросклерозу, Університетська клініка Сант Жоан, Університет Ровіра та Віргілі, Іспанія.

Якщо припустити, що середній абсолютний СС-ризик становив 20 чи 40%, досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ 1,4 ммоль/л сприяло запобіганню 2,9 та 5,9 СС-подій на 1 тис. осіб за рік відповідно.

Згідно з результатами обсерваційних досліджень та робіт із використанням менделівської рандомізації, можна досягти потенційно вищого ефекту, якщо тривалість ЛЗТ буде збільшено порівняно з такою у раніше проведених рандомізованих контрольованих випробуваннях.

Інтенсивна комбінована ЛЗТ як стратегія першої лінії

Наразі доступний великий вибір методів лікування, що знижують рівень ХС ЛПНЩ, проте їх впровадження досі залишається недостатнім.

Як зазначено вище, монотерапії статинами, навіть високоінтенсивної, для більшості пацієнтів із метою досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ відповідно до рекомендацій недостатньо. Користь для СС-системи залежить лише від ступеня зниження ХС ЛПНЩ, незалежно від того, за допомогою яких лікарських засобів досягаються цільові рівні.

Тому наявний підхід до лікування потребує кардинальних змін у рутинній практиці та прагматичному мисленні. Отже, варто розглянути зміну парадигми для пацієнтів із дуже високим ризиком із підходу «стартове інтенсивне лікування статинами» на підхід «інтенсивна гіполіпідемічна терапія». Це означає, що у хворих із дуже високим ризиком рівень ХС ЛПНЩ слід знижувати ефективно, прагматично та максимально швидко.

Довідка «ЗУ»

Комбіноване застосування статинів та езетимібу – яскравий приклад синергічної дії двох препаратів, що впливають на різні ланки розвитку гіперхолестеринемії. Відомо, що на тлі приймання статинів відбувається пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази, що зумовлює низку послідовних реакцій, внаслідок яких спостерігаються зниження внутрішньоклітинного вмісту ХС, компенсаторне підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів і, відповідно, прискорення катаболізму ХС ЛПНЩ.

За принципом зворотного зв'язку, якщо у клітинах знижується концентрація ХС, компенсаторно може зрости абсорбція ХС у кишечнику, який поступає з їжею або жовчними кислотами. Езетиміб накопичується в епітелії тонкого кишечника, де селективно пригнічує інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів.

Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів – білок Niemann-Pick C1-Like 1, що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику. Препарат розповсюджується на щітковій смужці тонкої кишки, пригнічує абсорбцію ХС і таким чином зменшує доставку інтестинального ХС до печінки. Як наслідок, комбінація статинів та езетимібу дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 65% від початкового.

На даний час на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений комбінований препарат **Розуліп® Плюс**, який випускається у двох комбінаціях – 10 мг розувастатину / 10 мг езетимібу та 20 мг розувастатину / 10 мг езетимібу. Застосування цього лікарського засобу дозволяє не тільки оптимізувати рівень ХС ЛПНЩ у крові, але й забезпечити кращу прихильність до лікування та поліпшити прогноз у пацієнтів груп високого і дуже високого СС-ризiku.

Завдяки дослідженням ЛЗТ, проведеним за останнє десятиліття, вдалося виконувати точну кількісну оцінку очікуваного середнього зниження ХС ЛПНЩ. Так, статинотерапія середньої інтенсивності дає змогу в середньому знизити рівень ХС ЛПНЩ на 30%, високої інтенсивності – на 50%, статинотерапія високої інтенсивності плюс інгібітор абсорбції холестерину (езетиміб) на 65%. Це дозволяє надійно прогнозувати контроль ХС ЛПНЩ за допомогою спрощеного алгоритму лікування пацієнтів із дуже високим ризиком (рисунк).

Першим кроком для хворих із дуже високим ризиком може бути стартова комбінована терапія статинами та езетимібом з метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ на ранній стадії як практичний стандарт

лікування. Якщо пацієнти не досягають зазначеного у європейських рекомендаціях 2019 р. цільового показника ХС ЛПНЩ (<1,4 ммоль/л або зменшення $\geq 50\%$), доцільно додати третій компонент ЛЗТ.

Оскільки відносна користь від додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ становить половину впродовж першого року лікування порівняно з наступними, логічно, що з метою отримання більших переваг для СС-системи протягом першого року після інфаркту міокарда потрібно досягти суттєвішого абсолютного зменшення вмісту ХС ЛПНЩ.

Висновки

Здобутки у пошуку стратегій лікування для зниження рівня ХС ЛПНЩ

дозволяють клініцистам досягати цільових значень ХС ЛПНЩ у пацієнтів навіть із дуже високим ризиком, не обмежуючись певним класом лікарських засобів. Дійсно, зменшення ХС ЛПНЩ, а не дія препарату, що приводить до цього, є основним фактором зниження СС-ризiku.

Тож слід відійти від тактики «високоінтенсивної статинотерапії» та «парадигми очікування і спостереження» і замість цього одразу призначати всім пацієнтам із дуже високим та надзвичайно високим ризиком комбіновану терапію статин + езетиміб як основний стандарт лікування. Це може сприяти значному поліпшенню здоров'я населення у Європі.

Підготувала **Олена Коробка**



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 статинами 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 CP et al. IMPROVE-IT Trial. N Engl J Med. 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 статинами. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.
Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

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

Практичні аспекти подальшого спостереження за пацієнтами після гострого епізоду тромбоемболії легеневої артерії

Європейське товариство кардіологів (ESC) розробило позиційний документ, схвалений Європейським респіраторним товариством (ERS), що містить практичні рекомендації з оптимального подальшого спостереження за пацієнтами, які перенесли гостру тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). У документі, що є доповненням до офіційної настанови ESC/ERS 2019 р. щодо діагностики та лікування гострої ТЕЛА, запропонований цілеспрямований підхід, який враховує весь спектр серйозних побічних явищ, з якими можуть стикнутися особи із гострою ТЕЛА у коротко- і довгостроковій перспективі, а також висвітлено основні аспекти консультування хворих й узагальнено найкращі фактичні докази із даної тематики.

Рекомендації ESC/ERS (2019) містять положення щодо оптимального ведення пацієнтів із гострою ТЕЛА, включно з діагностичними алгоритмами, стратифікацією ризику, тактикою початкового та розширеного лікування, а також стратегією подальшого спостереження (Konstantinides et al., 2019). Зокрема, в них зазначені деякі важливі аспекти терапії та загального догляду за хворими після гострої ТЕЛА, але їх детальне обговорення вийшло за межі розробленої настанови. Тож ці питання були розглянуті у позиційному документі та включали такі, як:

1. Контроль ризику кровотечі.
 2. Скринінг на рак і тромбофілію.
 3. Терапія ТЕЛА у жінок.
 4. Виявлення та лікування постлегеневої емболії (ПЛЕ).
 5. Спостереження за потенційним розвитком хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) як частини рутинної практики.
 6. Скринінг і контроль факторів ризику патологій судин.
 7. Спосіб життя, заняття спортом і подорожування.
- Резюме основних положень позиційного документа наведене на рисунку.

Контроль ризику кровотечі

Від самого початку лікування антикоагулянтами пацієнти із гострою ТЕЛА мають підвищений ризик виникнення кровотечі (Klok, Huisman, 2020). Тому важливо контролювати ймовірність кровотечі протягом усього курсу терапії. Насамперед під час встановлення діагнозу слід виключити абсолютні протипоказання для застосування антикоагулянтів, визначити оптимальну тактику лікування та уникати впровадження непотрібних втручань. Альтернативні стратегії терапії для пацієнтів із ТЕЛА, які мають абсолютні протипоказання для призначення антикоагулянтів, включають переливання тромбоцитів (повторне) при «критичній» тромбоцитопенії з метою підтримання їх кількості $>30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ або ж в окремих випадках — використання знімного кава-фільтра (Konstantinides et al., 2019).

Необхідно вживати відповідних заходів для забезпечення дотримання режиму терапії та оптимального дозування препаратів, уникаючи при цьому медикаментозних взаємодій. Перед випискою з лікарні доцільно обстежити пацієнтів із приводу факторів ризику кровотечі та, якщо вони є модифікованими, провести їх корекцію.

Наявні наразі докази підтверджують користь застосування інструменту для оцінки ризику кровотечі Американського коледжу пульмонологів (ACCP) або VTE-BLEED для виявлення пацієнтів із найнижчим ризиком геморагічних ускладнень, у котрих тривале лікування антикоагулянтами, ймовірно, є безпечним (Keaton et al., 2016; Klok et al., 2016). Однак бракує доказів на підтвердження

необхідності уникати тривалої антикоагулянтної терапії у хворих із високим ризиком кровотечі на основі будь-якої з цих методик стратифікації ризику (Klok, Huisman, 2020). Натомість це слід обговорити з пацієнтом і включити до процесу спільного прийняття рішень щодо продовження або припинення приймання антикоагулянтів.

Крім того, у позиційному документі запропоновано зменшити дозу апіксабану або ривароксабану для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі, в яких дійшли згоди продовжувати лікування. Зокрема, у рекомендаціях ESC (2016) зазначено про необхідність розглянути зниження дози апіксабану чи ривароксабану для подальшої терапії антикоагулянтами після перших шести місяців.

Найважливішими потенційно модифікованими факторами ризику є:

- ниркова недостатність;
- захворювання печінки;
- тромбоцитопенія;
- анемія;
- артеріальна гіпертензія;
- застосування антитромбоцитарних або нестероїдних протизапальних препаратів.

Після перших 3-6 місяців оцінка ризику кровотечі у довгостроковій перспективі стає актуальною для пацієнтів із високим ризиком повторної венозної тромбоемболії (ВТЕ), для яких розглядається безстрокове лікування. Під час тривалого приймання антикоагулянтів необхідно регулярно перевіряти (наприклад, один раз на рік за низького геморагічного ризику та кожні 3 або 6 місяців — за високого) переносимість препаратів, фармакологічні взаємодії, артеріальний тиск, функцію нирок і прихильність до лікування, щоб оптимізувати його ефективність та безпеку. Крім того, слід усунути модифіковані фактори ризику кровотечі й оцінити доцільність продовження антикоагулянтної терапії на основі експертного судження та побажань пацієнта. Різка зміна ступеня ризику кровотечі може бути підставою для (тимчасового) припинення лікування (Konstantinides et al., 2019).

Скринінг на рак

Загальна частота нових встановлених діагнозів раку в шість разів вища у пацієнтів із ВТЕ, ніж у контрольній групі хворих відповідних статі та віку (van Es et al., 2017). Абсолютний ризик найвищий протягом перших місяців після діагностування ВТЕ у хворих на неспровоковану ВТЕ та осіб після 50 років. Річна захворюваність на онкопатологію становить 1% у пацієнтів із спровокованою ВТЕ порівняно з 5% — із неспровокованою, причому показник поступово знижується до ступеня ризику в загальній популяції протягом двох років (Marks, Engels, 2014; Sorensen et al., 1998).

З огляду на ці факти, автори позиційного документа пропонують проводити обмежений скринінг на рак у пацієнтів із неспровокованою ВТЕ для виявлення хвороби на ранній стадії. Скринінг має включати такі кроки, як:

1. Ретельний збір анамнезу.
2. Фізикальний огляд.
3. Основні лабораторні дослідження, як-от загальний аналіз крові, визначення рівня кальцію та функціональні тести печінки.
4. Візуалізація легень, якщо для діагностики ТЕЛА не було проведено комп'ютерно-томографічну ангіографію легень.
5. Тестування з урахуванням вікових та гендерних особливостей, наприклад мамографію, мазок із шийки матки й визначення специфічного антигена простати, слід проводити відповідно до національних рекомендацій та локальної практики.

Під час подальшого спостереження після перенесеної гострої ТЕЛА поріг підозри щодо онкозахворювання повинен бути низьким у пацієнтів із відносно нещодавно вилікованим раком в анамнезі (наприклад, протягом п'яти років, оскільки ВТЕ може бути ознакою рецидиву раку), раннім прогресуванням/повторним ВТЕ незважаючи на приймання антикоагулянтів, а також кровотечею, пов'язаною з антикоагулянтною терапією, незабаром після її початку (особливо шлунково-кишковою кровотечею або гематурією) (Eikelboom et al., 2019).

Якщо під час лікування ТЕЛА виявлено рак, вибір і дозування антикоагулянту, а також тривалість лікування мають бути відповідним чином відкореговані (Lyman et al., 2021). Хоча (широкий) скринінг на рак приводить до більш раннього встановлення діагнозу раку, доказів того, що таке обстеження знижує захворюваність або смертність від онкопатології, бракує (Robertson et al., 2018).

Спадкова та набута тромбофілія

Спадкова тромбофілія зустрічається у <30% пацієнтів із ВТЕ. Однак скринінг на спадкову тромбофілію слід проводити лише в тому випадку, якщо очікується, що результати тестування можуть вплинути на (Konstantinides et al., 2019):

- ведення пацієнта з точки зору типу, дозування або тривалості застосування антикоагулянтів *або*
- консультування щодо оральної контрацепції чи профілактичних заходів під час вагітності для родичів першого ступеня споріднення.

Зокрема, наявність спадкової тромбофілії не повинна впливати на вибір класу антикоагулянтів або інтенсивності лікування (Elsebaie et al., 2019).

Примітним є той факт, що у молодших пацієнтів без ідентифікованих потужних факторів ризику рецидиву ВТЕ та виразного сімейного анамнезу ВТЕ, в яких розглядається ймовірність припинення терапії антикоагулянтами, відсутність спадкової тромбофілії може підтримати таке рішення. Серед членів комісії 7 із 16 осіб вважають за доцільне використовувати результати тестування на генетичну тромбофілію під час прийняття клінічних рішень для хворих молодшого віку (<50 років) із спровокованою ТЕЛА, якщо згідно із валідованими методиками оцінки ризику передбачено низьку ймовірність рецидиву. На їхню думку,

При встановленні діагнозу ТЕЛА	Упродовж перших тижнів	Через три місяці	Під час подальшого спостереження
Контроль ризику кровотечі Виключити абсолютні протипоказання для застосування антикоагулянтів, визначити оптимальну стратегію антикоагулянтної терапії, уникати впровадження непотрібних втручань	Лікування ТЕЛА у жінок Оцінити наявність АМК та призначити терапію	Контроль ризику кровотечі Оцінити ризик кровотечі в усіх пацієнтів, які є кандидатами для призначення довгострокової антикоагулянтної терапії та визначити її оптимальну тривалість за валідованою схемою прогнозування	Лікування ТЕЛА у жінок Проконсультувати жінок із ТЕЛА, асоційованою з гормональною контрацепцією, які припиняють антикоагулянтну терапію, для отримання тромбопрофілактики в перед- та післяпологовому періодах у разі вагітності
Скринінг на рак Провести обмежений скринінг на рак у пацієнтів із неспровокованою ТЕЛА: збір анамнезу, фізикальний огляд та основні лабораторні дослідження	Генетична та набута тромбофілія Розглянути можливість проведення скринінгу на АФС у хворих на неспровоковану ТЕЛА, зокрема у разі попереднього тромбозу артерій або дрібних судин, ускладнень вагітності, аутоімунних захворювань або у віці <50 років	Лікування ТЕЛА у жінок Розглянути можливість запровадження лікування обмеженої тривалості в осіб із ТЕЛА, пов'язаною з гормональною контрацепцією, після припинення її застосування	Контроль ризику кровотечі Проводити регулярну повторну оцінку ризику кровотечі за допомогою валідованих інструментів прогнозування та вживати відповідних заходів у разі появи нових модифікованих факторів ризику або різкої зміни ступеня ризику кровотечі. Забезпечити належну прихильність до лікування
Лікування ТЕЛА у жінок Під час лікування антикоагулянтами можна продовжувати приймання гормональних контрацептивів, щоб запобігти небажаній вагітності та знизити ризик АМК	Генетична та набута тромбофілія Не проводити рутинний скринінг на генетичну тромбофілію	Постлегенева емболія Виконувати кордіопульмональний навантажувальний тест у пацієнтів із ПЛЕ. Виключити ХТЕЛГ у всіх хворих на ТЕЛА зі стійкими симптомами задишки або правощлункової серцевої недостатності	Спосіб життя, спорт, подорожування Рекомендувати пацієнтам із ТЕЛА, які припинили лікування, використовувати компресійні панчохи або антикоагулянти у профілактичних дозах під час тривалих авіаперельотів (>4 год)
Спосіб життя, спорт, подорожування Заохочувати поетапне відновлення регулярних занять спортом після виписки з лікарні. Радити слідкувати за статевим життям та у разі наявності проблем звернутися до фахівця	Контроль ризику кровотечі Забезпечити прихильність до терапії та уникати фармакологічних взаємодій. Виконувати скринінг для виявлення модифікованих факторів ризику кровотечі	Постлегенева емболія Розглянути надання психологічної підтримки для пацієнтів із неповним функціональним відновленням через тривогу або депресію	Спосіб життя, спорт, подорожування Надавати підтримку пацієнтам із ТЕЛА щодо дотримання здорового способу життя, включно із належною фізичною активністю
Спосіб життя, спорт, подорожування Переконатися у повному відновленні правого шлуночка, перш ніж продовжити інтенсивні фізичні навантаження та/або авіаперельоти незабаром після встановлення діагнозу ТЕЛА	Спосіб життя, спорт, подорожування Надавати підтримку пацієнтам із ТЕЛА щодо дотримання здорового способу життя, включно із належною фізичною активністю та відмовою від куріння	Фактори СС-ризiku Застосовувати валідовані калькулятори ризику для систематичної оцінки СС-ризiku, особливо у разі наявності неспровокованої ТЕЛА та/або ожиріння	Фактори СС-ризiku Розглянути обмежений період паралельного застосування антитромбоцитарної/антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ТЕЛА та гострим ССЗ. Після припинення приймання антиагрегантів продовжити лікування пероральними антикоагулянтами у повній дозі

Рисunek. Резюме основних положень позиційного документа

наявність спадкової тромбофілії за цих обставин може слугувати основою для прийняття рішення на користь безстрокового лікування антикоагулянтами. Решта 9 членів комісії зауважили, що доказів для підтвердження цієї практики бракує.

Поширеність антифосфоліпідного синдрому (АФС) може досягати 9% у хворих із першою неспровокованою ВТЕ (Miranda et al., 2020). На даний час призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) особам із гострою ТЕЛА та АФС, особливо за наявності подвійної або потрійної позитивності антифосфоліпідних антитіл, не рекомендоване (Pengo et al., 2018; Ordi-Ros et al., 2019). Тому комісія пропонує обмежити скринінг на АФС у разі неспровокованої ТЕЛА з ознаками або супутніми станами, які можуть викликати підозру на АФС.

Зокрема, 12 із 16 членів комісії вказують на необхідність перевірити пацієнток із неспровокованою ТЕЛА на АФС (лише) у разі попередніх епізодів тромбозу артерій, дрібних судин або незвичайних локалізацій, ускладнень вагітності, таких як повторний викидень або преєклампсія/еклампсія, аутоімунні захворювання, молодший вік (<50 років), або за неояснюваного збільшення активovanого часткового тромбопластинового часу до лікування. Комісія пропонує уникати тестування на АФС протягом перших 4-6 тижнів після встановлення діагнозу ТЕЛА через високу можливість отримання як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів (Devreese et al., 2020).

Для інтерпретації типу й титру антифосфоліпідних антитіл комісія посилається на заяву Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH), оскільки не мала на меті детально розглядати питання лабораторних досліджень. Всі члени комісії погоджуються, що у заяві ISTH встановлено стандарти щодо цього конкретного пункту (Devreese et al., 2018).

Крім того, автори позиційного документа пропонують обговорити можливість переведення пацієнток із підтвердженим АФС, які вже приймають ПОАК та не мають повторних тромбоемболічних ускладнень, на антагоніст вітаміну К (АВК). Попередні дані довгострокового дослідження III фази свідчать про те, що перехід із ПОАК на АВК може також бути корисним протягом двох років після встановлення діагнозу ВТЕ (Pengo et al., 2021).

Лікування ТЕЛА у жінок

Під час лікування антикоагулянтами можна продовжувати приймати гормональні контрацептиви, щоб запобігти небажаній вагітності та знизити ризик аномальної маткової кровотечі (АМК) (Klok, Vargo, 2019). Згідно з поточними даними, ймовірність рецидиву ВТЕ у жінок, які отримують комбіновані гормональні або чисто прогестинові контрацептиви під час антикоагулянтної терапії при гострій ТЕЛА, не зростає (Huisman et al., 2018; Scheres et al., 2018).

Для хворих на ТЕЛА, що мають пов'язану із застосуванням антикоагулянтів АМК, терапевтичні варіанти включають (Samuelson Bannow, 2020):

1. Відмову від ПОАК на один день (наприклад, якщо кровотеча дуже сильна в певний день циклу), зміну дози або типу антикоагулянту, як-от перехід із перорального інгібітора Ха-фактора на прямий інгібітор тромбіну.
2. Початок гормональної терапії.
3. Додаткове застосування транексамової кислоти.
4. Застосування місцевих інтервенційних стратегій (зокрема внутрішньоматкових засобів) з обговоренням на міждисциплінарному рівні за потреби.

Важливо зауважити, що гормональна терапія підвищує ризик рецидиву ВТЕ після припинення лікування антикоагулянтами. Наявні дані свідчать про те, що ймовірність повторного ВТЕ після відміни гормональної контрацепції (що може бути пов'язано з вищим ризиком ВТЕ, переважно на тлі приймання комбінованих гормональних контрацептивів) та антикоагулянтної терапії є меншою після асоційованої з гормональною контрацепцією ВТЕ, ніж неспровокованої ВТЕ. Тому в цієї когорти хворих після припинення застосування гормональних контрацептивів комісія наголошує на необхідності використання обмеженої, а не безстрокової антикоагулянтної терапії, особливо якщо ймовірність кровотечі висока та/або відсутні фактори ризику повторної ВТЕ (Rodger et al., 2017; Kiconco et al., 2017).

На додаток, автори позиційного документа вважають, що вагітні жінки із попередньою ВТЕ, пов'язаною з використанням гормональних контрацептивів, які не отримують довготривалого лікування антикоагулянтами, мають приймати антикоагулянти у профілактичних або середніх дозах у перед- та післяпологовому періодах до отримання результатів великого багатонаціонального рандомізованого дослідження (NCT0182867).

Постлегенева емболія

ПЛЕ визначається як вперше виникла або прогресувальна задишка, непереносимість фізичних навантажень та/або порушення функціонального чи психічного статусу через принаймні три місяці адекватної антикоагулянтної терапії після гострої ТЕЛА, що не можна пояснити іншими (раніше наявними) супутніми захворюваннями (Klok et al., 2014; Boon et al., 2021). Повідомляється про виявлення ПЛЕ у 40-60% тих, хто переніс ТЕЛА.

За даними M. Delcroix et al. (2021), неповне розсмоктування тромбу відбувалося у 25-50% пацієнтів після гострого епізоду ТЕЛА, незважаючи на лікування антикоагулянтами, але в більшості випадків не мало клінічного значення. В іншому дослідженні було показано, що приблизно у 40% осіб, які перенесли ТЕЛА, спостерігалось стійке порушення перфузії, хоча лише у незначної частки з них в кінцевому підсумку діагностували ХТЕЛГ як найтяжчий клінічний прояв ПЛЕ (Gerges et al., 2020).

Поширеність ХТЕЛГ серед тих, хто переніс ТЕЛА, становить 2-3%, а у разі ТЕЛА зі стійкою задишкою – 5-8%. Проте не зрозуміло, чи ХТЕЛГ розвивається як наслідок гострої ТЕЛА, чи проявляється як гостра ТЕЛА (Ende-Verhaar et al., 2019; Guerin et al., 2014). Тому в поточних настановах не рекомендоване рутинне спостереження за безсимптомними пацієнтами із ТЕЛА за допомогою методів візуалізації, але запропоновано оцінити результати візуалізації індексної події для діагностики гострої ТЕЛА на наявність ознак ХТЕЛГ (Delcroix et al., 2021).

На сьогодні очевидно, що більшість осіб із діагнозом ХТЕЛГ походять із когорти пацієнтів, які перенесли гострий епізод ТЕЛА. Ось чому діагностична оцінка ХТЕЛГ є однією з найважливіших тем у лікуванні хворих на ТЕЛА. Слід уникати затримань у діагностиці, особливо при підозрі на наявність ХТЕЛГ, оскільки вона пов'язана з несприятливими клінічними результатами. Застосування спеціальної програми скринінгу на ХТЕЛГ дозволяє діагностувати більшість пацієнтів із ХТЕЛГ протягом чотирьох місяців після встановлення діагнозу ТЕЛА (Boon et al., 2021).

Ехокардіографія є методом діагностики першого вибору в осіб із підозрою на ХТЕЛГ (Konstantinides et al., 2019). Однак результати тестування можуть бути непереконливими або ж навіть без будь-яких відхилень від норми, особливо на початковій стадії ХТЕЛГ. Тому всіх пацієнтів із підозрою на ХТЕЛГ після підтвердження персистенції хронічної обструкції легеневи судин, переважно шляхом вентиляційно-перфузійного сканування, необхідно направити на обстеження до спеціалізованого медичного центру для забезпечення належного виключення ХТЕЛГ та оптимального лікування, як-от легенева ендартеректомія або балонна ангіопластика легень.

У пацієнтів із ПЛЕ кардіопульмональний навантажувальний тест може бути дуже корисним за умови, що його виконує лікар із досвідом інтерпретації результатів. Таке тестування дозволяє виявити зміни в серцево-судинній, легеневій і скелетно-м'язовій системах, які викликають відповідні симптоми (Radtko et al., 2019). Зокрема, залежно від отриманих результатів, можуть бути діагностовані інші супутні захворювання (серцево-легеневі) та призначено належну терапію.

Наявність функціональних обмежень і хронічної задишки в ідеалі слід оцінювати стандартизованим способом за допомогою валідованих (за повідомленнями пацієнтів) показників згідно зі шкалою функціонального статусу після ВТЕ (PVFS) (Konstantinides et al., 2019; Boon et al., 2020). На підставі наявних даних кожного хворого на ПЛЕ варто ретельно обстежити, особливо якщо обмеження фізичних навантажень є основною ознакою ПЛЕ. Індивідуальні рішення щодо лікування клініцист має приймати на основі симптомів та результатів кардіопульмонального навантажувального тесту. Вони можуть включати серцево-легеневу реабілітацію, зокрема, якщо не виявлено інших коморбідних патологій, які піддаються терапії. Консультування пацієнтів щодо ведення здорового способу життя знижує ризик розвитку даного синдрому та поліпшує серцево-судинний (СС) прогноз.

Фактори серцево-судинного ризику

Дані популяційних та когортних досліджень свідчать про зростання частоти розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-3 рази в осіб із ТЕЛА або тромбозом глибоких вен порівняно з пацієнтами контрольної групи відповідних віку та статі без ВТЕ (Prandoni et al., 2006; Sorensen et al., 2007). Механізми, які лежать в основі патологічного процесу, на жаль, залишаються недостатньо вивченими. З одного боку, за результатами низки досліджень, традиційні фактори ризику атеросклерозу також можуть бути пов'язані з ВТЕ (Ageno et al., 2008, 2014). Так, P. Prandoni et al. (2006) виявили більшу поширеність атеросклерозу серед хворих на ВТЕ, ніж у контрольній групі без ВТЕ. З іншого боку, інфаркт міокарда та інсульт можуть співіснувати із ТЕЛА, приміром в умовах парадоксальної емболії за відкритого овального вікна (Le Moigne et al., 2019).

Слід зазначити, що, за наявними даними, частота патологій судин була вищою протягом першого року після епізоду ВТЕ у пацієнтів з ожирінням, в осіб із ТЕЛА (порівняно із тромбозом глибоких вен) та у хворих на неспровоковану ВТЕ (Noumegni et al., 2021; Delluc et al., 2020).

Оскільки біомаркери та сурогатні критерії для оцінки СС-ризiku в пацієнтів із ТЕЛА не встановлені, відповідно до рекомендацій ESC (2016), слід проводити систематичний аналіз СС-ризiku в усіх осіб із ТЕЛА, використовуючи валідовані показники та калькулятори ризику. Хворі на ТЕЛА із високим СС-ризиком, особливо у разі наявності неспровокованої ТЕЛА та/або ожиріння, можуть потребувати невідкладної уваги щодо контролю факторів ризику. Зокрема, доцільно виконувати комплексну оцінку чинників ризику під час планового контрольного огляду через три місяці, індивідуальні ж фактори ризику, такі як куріння та артеріальна гіпертензія, бажано моніторити й виявляти якомога раніше.

У пацієнтів із ТЕЛА та встановленими ССЗ застосування СС-препаратів може бути припинене або змінено під час гострої фази лікування. Особливо це стосується β-блокаторів та антигіпертензивних ліків, використання яких слід переглянути при гострій ТЕЛА із гіпотензією та/або виразною дисфункцією правого шлуночка (ПШ). Індивідуальна ретельна оцінка очікуваних користі та ризику від такої терапії має визначати ведення кожного окремого пацієнта.

Окрім того, можуть бути застосовані такі самі стратегії лікування антикоагулянтами на основі оцінки ризику кровотечі та ішемічних ускладнень, що й у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Якщо ймовірність тромбозу стенту перевищує таку

кровотечі, слід розглянути використання потрійної терапії протягом >1 тижня, при цьому загальну тривалість (<1 місяця) визначають відповідно до оцінки цих ризиків (Steffel et al., 2021).

Потрійна терапія може бути розглянута на термін до шести місяців у окремих хворих із високим ризиком ішемії (Collet et al., 2021). Потрібно чітко визначити план лікування при виписці зі стаціонару й переглядати його через регулярні проміжки часу під час подальшого спостереження; приміром, можливий короткий період паралельного застосування антитромбоцитарної терапії після інфаркту міокарда або черезшкірного коронарного втручання зі стентуванням, щоб знизити ризик кровотечі (Hindricks et al., 2021).

Спосіб життя, спорт та подорожування

Авіаперельоти та спортивні заходи є важливими темами, які потребують обговорення під час консультування осіб із гострою ТЕЛА. В обох випадках слід дотримуватися обережності у початковому періоді після встановлення діагнозу ТЕЛА.

Дисфункція ПШ може зберігатися від кількох днів до кількох тижнів, через що у пацієнтів виникає ризик серцевої недостатності, якщо ПШ піддається навантаженню. Зокрема, під час авіаперельотів у деяких хворих є ймовірність розвитку легеневої гіпертензії, спричиненої гіпоксією, та, зрештою, правшлуночкової серцевої недостатності (Smith et al., 2012). Мале коло кровообігу матиме відносно обмежену здатність адаптуватися та пристосуватися до збільшення кровотоку, викликаного фізичними навантаженнями, якщо в ньому мають місце застій на тлі гострої ТЕЛА та пов'язане з цим перевантаження ПШ.

Отже, перед поновленням інтенсивних фізичних навантажень і авіаперельотів недовзі після встановлення діагнозу ТЕЛА слід переконатися, що ПШ відновився. У пацієнтів із ТЕЛА низького ризику це може зайняти лише кілька днів, тоді як за середнього та високого ризику – кілька тижнів. У разі цих конкретних обставин члени комісії рекомендують проводити ехокардіографію та поліпшити параметри ПШ, якщо вони відхилені від норми на вихідному рівні (Konstantinides et al., 2020).

Пацієнтам слід рекомендувати поступово відновлювати регулярні заняття спортом після виписки з лікарні. Загалом потрібно заохочувати та підтримувати пацієнтів із ТЕЛА у дотриманні здорового способу життя, включно з адекватною фізичною активністю, відповідно до європейських рекомендацій щодо профілактики ССЗ (Piepoli et al., 2016). Вона може включати, приміром, аеробні вправи щонайменше 150-300 і 75-150 хв помірно та високої інтенсивності на тиждень відповідно, або еквівалентне поєднання аеробної активності середньої та високої інтенсивності (Rolving et al., 2020; Piercy, Troiano, 2018).

Слід зазначити, що деякі заняття спортом або інші види дозвілля пов'язані зі схильністю до травм та серйозними кровотечами. Під час проведення антикоагулянтної терапії таких дій слід уникати, що також рекомендовано для пацієнтів із фібриляцією передсердь (Pelliccia et al., 2021). Індивідуальний графік антикоагулянтної терапії за довгострокового застосування можна обговорювати із кожним пацієнтом окремо, наприклад у разі занять спортом на професійному рівні.

Далекі авіаперельоти пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ТЕЛА після припинення лікування антикоагулянтами (Saleh et al., 2021). Доцільно використовувати компресійні панчохи або профілактичну інтенсивну антикоагулянтну терапію для всіх пацієнтів із ТЕЛА в анамнезі, які припинили приймати антикоагулянти та планують тривалі авіаперельоти (>4 год) (Clarke et al., 2016; Cesarone et al., 2002). 3-поміж членів комісії 12 із 16 осіб вважають за потрібне застосовувати ПОАК, тоді як 4 віддають перевагу низькомолекулярному гепарину. Зокрема, 15 із 16 членів комісії зазначають, що фармакологічну тромболітичну терапію варто починати у день польоту, а не напередодні, а 10 вказують на необхідність продовжити її до 2-4 днів після польоту через підвищений ризик ВТЕ, який може зберігатися протягом кількох днів.

Висновки

ТЕЛА – це захворювання, яке може стати пожиттєвим. Лікування осіб із перенесеним гострим епізодом ТЕЛА виходить далеко за межі ранньої фази початкової антикоагулянтної терапії. У пацієнтів із ТЕЛА нерідко виникають серйозні побічні явища під час перебігу захворювання і, зокрема, протягом першого року після встановлення діагнозу, включно із великими кровотечами, рецидивною ВТЕ, патологіями судин та ХТЕЛГ.

Цілеспрямований контроль факторів ризику та оптимальний вибір антикоагулянтів на ранніх стадіях ТЕЛА можуть покращити прогноз для хворих. Поради щодо здорового способу життя, належної фізичної активності, подорожування тощо необхідно обговорити з пацієнтом незабаром після встановлення діагнозу та включити їх до спеціальної програми відновлення, що має входити до комплексного плану лікування. На додаток, скринінг окремої групи хворих на рак і набуту тромбофілію, фактори ризику патологій судин та раннє виявлення ХТЕЛГ мають бути частиною рутинної практики.

Акцент на необхідності підтримання здорового способу життя зменшує ймовірність розвитку ПЛЕ і покращує довгостроковий СС-прогноз. Завдяки вимірюванню функціональних результатів і показників якості життя хворих можна встановити наявність ПЛЕ на ранній стадії та скорегувати її за допомогою відповідних стратегій лікування, як-от серцево-легенева реабілітація.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.escardio.org

ПЕРШИЙ ІНГІБІТОР ЯНУС-КІНАЗ¹⁻³

РЕКОМЕНДОВАНИЙ

МІЖНАРОДНИМИ АСОЦІАЦІЯМИ РЕВМАТОЛОГІВ
З 2015 РОКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ
[ACR* – 2015; EULAR** – 2016]^{5,6}

ЗАТВЕРДЖЕНИЙ

В >90 КРАЇНАХ ЗА ПОКАЗАННЯМ
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ⁷

КСЕЛЬЯНЗ – ОЗНАКА ДОСВІДУ¹⁻³

Безпека та ефективність доведені у дослідженнях та в реальній клінічній практиці протягом 9,5 років⁴

> 208 000 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які отримують лікування по всьому світі⁷

* ACR – American College of Rheumatology / Американський коледж ревматології. ** EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology / Європейський союз асоціацій з ревматології.

Література: 1. U.S. Food and Drug Administration approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012 доступно за посиланням https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/multimedia_u_s_food_and_drug_administration_approves_pfizer_s_xeljanz_tofacitinib_citrate_for_adults_with_moderately_to_severely_active_rheumatoid_arthritis_ra_who_have_had_an_inadequate_response_or_intolerance станом на 18.01.2022. 2. EU/EMA approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) доступно за посиланням <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz> станом на 18.01.2022. 3. Xeljanz FDA Approval History доступно за посиланням <https://www.drugs.com/history/xeljanz.html> станом на 18.01.2022. 4. J Wollenhaupt, EB Lee, JR Curtis, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study Cohen Arthritis Research & Therapy volume 21, Article number: 89 (2019) Cite this article <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1866-2>. 5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(1):1-25. 6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-977. 7. Data on file. Pfizer Inc, New York доступно за посиланням <https://www.pfizerpro.com/product/xeljanz/ra/jaki-market-experience-and-moa> станом на 18.01.2022.

КСЕЛЬЯНЗ (тофацитиніб цитрат): Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг № 14: картонна коробка, що містить 1 blister; по 14 таблеток у blisterі; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, № 56: картонна коробка, що містить 4 blisterі; по 14 таблеток у blisterі.

Показання до застосування: Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат. Не слід одночасно застосовувати з біологічними базисними протиревматичними препаратами або сильними імунодепресантами, такими як азатиоприн і циклоспорин. Протипоказання: Тяжкі інфекції. Не застосовувати вакцинацію живими вакцинами під час лікування препаратом. Активний туберкульоз. Гепатит В та/або С. Абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мм³, абсолютна кількість лімфоцитів < 500/мм³, рівень гемоглобіну нижче 80 г/л. Вагітність (безпеку та ефективність препарату не досліджувались). Вік до 18 років (безпеку та ефективність препарату не досліджувались). Період годування груддю (безпеку та ефективність препарату не досліджувались). Спосіб застосування та дози: Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі. Рекомендована доза препарату Ксельянз становить 5 мг 2 рази на день. Корекція дози у зв'язку з виникненням тяжких інфекцій та цитопенії. Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, слід перервати застосування препарату Ксельянз до отримання контролю над інфекцією. Не починайте лікування препаратом Ксельянз, якщо кількість лімфоцитів у крові пацієнта менше 500 клітин/мм³, абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин/мм³ або рівень гемоглобіну менше 90 г/л. Рекомендують призупинити терапію у разі необхідності проведення лікування лімфопенії, нейтропенії або анемії. Більш детально – див. Інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Експозиція тофацитинібу підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Ксельянз з сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом). Експозиція тофацитинібу підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу Ксельянз та лікарських засобів, що спричиняють середнє пригнічення СYP3A4 та сильне пригнічення СYP2C19 (наприклад флуконазолу). Експозиція тофацитинібу знижується, якщо Ксельянз одночасно застосовують з сильними індукторами СYP3A4 (наприклад рифампіцином). Більш детально – див. Інструкцію. Фармакологічні властивості: Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази. Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодіях цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи. Категорія відпуску: За рецептом. Умови зберігання. Зберігати при температурі нижче 30 °С. Термін придатності: 3 роки.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення: № UA/14485/01/01 затверджено Наказ МОЗУ № 1637 від 20.07.2020 р. Зміни внесено Наказ МОЗУ 20.10.2021 №2272.

Стратегія персоніфікованої терапії для пацієнтів із ревматичними захворюваннями

Ревматичні хвороби займають вагоме місце у структурі соматичних патологій у пацієнтів різного віку та є однією з найбільш значущих медичних проблем. Тривалий перебіг і високий ступінь інвалідизації суттєво знижують якість життя хворих. Стрімкий розвиток медицини вимагає від клініциста тримати руку на пульсі новітніх технологій діагностики й терапії ревматичних захворювань. У межах VIII Національного конгресу ревматологів України, що відбувся цього року у жовтні, фахівці Всеукраїнської асоціації ревматологів України сумісно із представниками Європейського альянсу асоціацій ревматологів (EULAR) обговорювали актуальні новини ревматології та шляхи імплементації досягнень світової науки у практику вітчизняних лікарів.

Оптимальний вибір підходу до лікування ревматичних захворювань



Про оптимальний вибір стратегії терапії для осіб із ревматичними захворюваннями та місце інгібіторів фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) у практиці ревматолога розповіли лікар-ревматолог вищої категорії, керівник Клініки сучасної ревматології (м. Запоріжжя), д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов та головна позаштатна ревматологиня КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків), к. мед. н., доцентка Світлана Анатоліївна Трипілка. За словами Д.Г. Рекалова, розвиток імуннології, впровадження нових технологій та імунобіологічних підходів терапії спонукає до появи нового погляду на лікування ревматичних патологій.

Згідно із класифікаційною оцінкою Міжнародного товариства з дослідження спондилоартриту (ASAS), критеріями для встановлення діагнозу аксіального спондилоартриту (СпА) є скарги на хронічний біль у спині впродовж більш ніж трьох місяців у пацієнтів віком ≤ 45 років із наявним сакроілеїтом при візуалізації та ≥ 1 ознакою СпА або ж позитивним результатом дослідження на ген HLA-B27 і ≥ 2 ознаками СпА.

До ознак СпА відносять наступні:

- запальний біль у спині;
- периферичний артрит;
- дактиліт;
- ентезит;
- сімейний анамнез СпА;
- позитивна відповідь на терапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП);
- увеїт;
- псоріаз;
- неспецифічні захворювання кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт);
- підтвердження гена HLA-B27;
- підвищення рівня С-реактивного білка.

Наявний сакроілеїт визначають як достовірне рентгенографічне підтвердження відповідно до модифікованих Нью-Йоркських діагностичних критеріїв або ознак активного сакроілеїту на магнітно-резонансній томографії (Rudwaleit et al., 2009).

Незважаючи на наявні рекомендації для клініцистів, шлях хворого на аксіальний СпА від сімейного лікаря до ревматолога часто суттєво затримується, і діагноз встановлюється із запізненням. Зокрема, у США відстрочення становить близько 14 років, Німеччині – 6 років (Danve, Redeker, 2019). Тому кожен молодий дорослий із хронічним болем у спині та ознаками запалення має прицільно розглядатися лікарем будь-якого фаху як пацієнт із підозрою на аксіальний СпА.

Головна мета лікування осіб зі СпА – це зниження запальної активності, що відображається у зменшенні клінічної симптоматики та позитивній динаміці лабораторних показників, і запобігання ураженню аксіального скелета. Терапевтичними мішенями вважаються неактивна хвороба, що відповідає індексу активності СпА (ASDAS) $< 1,3$, або низький ступінь активності за ASDAS $< 2,1$ (Smolen et al., 2020). При ранньому початку лікування 35% хворих, що мали симптоми довше ніж три роки, досягають часткової ремісії (Poddubnyy, 2020).

Пацієнти з нерентгенологічним та рентгенологічним аксіальним СпА мають подібні характеристики, як-от:

1. Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, за опитувальником якості життя щодо психічного здоров'я (SF-36 MCS).
2. Виявлення екстра-артикулярних симптомів та периферичних проявів.
3. Подібність змін оцінки відповідно до батського індексу активності анкілозівного СпА (BASDAI) та рівня болю за шкалою загальної оцінки пацієнта (PGA).

В обох випадках призначення ефективної протизапальної терапії впливає на швидку нормалізацію об'єктивних показників та симптомів (Lopez-Medina et al., 2019).

За оновленою настановою Американської колегії ревматологів (ACR, 2019), при активній хворобі у разі не-ефективності НПЗП та фізіотерапії необхідно розглянути можливість призначення біологічної терапії: інгібіторів ФНП- α або інтерлейкіну-17 (ІЛ-17).

Для використання у країнах Європи схвалені наступні біологічні агенти для лікування рентгенологічного аксіального СпА:

- із групи інгібіторів ФНП- α – етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб;
- із групи інгібіторів ІЛ-17 – секукінумаб, іксекізумаб.

Зазначені препарати, крім інфліксимабу, також затверджені для терапії нерентгенологічного аксіального СпА (Poddubnyy, 2020).

Доцільно зазначити, що лікування біологічними препаратами дозволяє досягти короткострокового контролю над симптоматикою та запаленням, що у довготривалій перспективі приводить до запобігання структурного ушкодження хребта, літосакральних суглобів та обмеження функцій. При рентгенологічному й нерентгенологічному аксіальному СпА застосування інгібіторів ФНП- α та ІЛ-17 дозволяє досягти 40% поліпшення симптомів (згідно з ASAS).

У дослідженні ESTER оцінювали довгострокову клінічну ефективність етанерцепту, який почали застосовувати на ранніх етапах аксіального СпА. Протягом 10 років спостереження було відзначено стійку клінічну відповідь у пацієнтів із рентгенологічним та нерентгенологічним аксіальним СпА. Етанерцепт добре переносився протягом усього періоду лікування і демонстрував хороший профіль безпеки без нових несприятливих явищ (Proft et al., 2021).

На фармацевтичному ринку України етанерцепт доступний у вигляді препарату Енбрел® виробництва компанії «Пфайзер».

Широке впровадження BASDAI та ASDAS обґрунтовує для лікарів-практиків передумови щодо заміни НПЗП на імунобіологічні препарати. Перехід на біологічні засоби необхідний, якщо у хворого підтверджено HLA-B27, і не було досягнуто мети лікування (відсутність клінічних симптомів, неактивне захворювання або низька активність). Парціальне дозування НПЗП не здатне контролювати хворобу чи симптоматику. Призначення НПЗП у повній дозі може бути ефективнішим, але асоційоване з побічними реакціями, тому доцільно застосовувати комбінацію останніх із біологічним препаратом (Poddubnyy, 2020).

Для підтвердження практичної ефективності рекомендацій пропонуємо до уваги читачів клінічний кейс із доповіді Дмитра Геннадійовича.

Клінічний випадок

Пацієнт, 25 років, протягом останніх трьох років відзначає біль у сідницях вночі, що триває більш ніж шість тижнів; вправи та фізична активність вагомо не впливають на симптоматику.

Перебіг хвороби. На ранніх етапах захворювання приймання НПЗП дозволяло полегшити біль на 90-100%. Пацієнт був оглянутий сімейним лікарем, ортопедом, неврологом, фізіотерапевтом. За результатами рентгенографії кульшових суглобів, змін не виявлено. Отримував терапію НПЗП та ін'єкцію в ахіллове сухожилля.

Обстеження. За результатами лабораторного обстеження виявлене підвищення запальних показників: індекси ASDAS – 2,1 та BASDAI – 5,5, підтверджений HLA-B27. Після консультації ревматолога було проведено магнітно-резонансну томографію кульшових суглобів – зафіксовано білатеральний набряк кісткового мозку, порушення кортикального шару із субхондральними ерозіями; підозра на двобічний сакроілеїт. Враховуючи клінічні ознаки та результати обстежень, підтверджено діагноз нерентгенологічного аксіального СпА.

Терапія. Призначено НПЗП у повній дозі (75 мг диклофенаку двічі на добу), що на початку було пов'язано із хорошою відповіддю хворого. Перебіг захворювання ускладнився абдомінальним болем та прогресувальною втратою ваги, що лікарі розцінили як прояв побічних явищ при використанні НПЗП.

Стратегію лікування було змінено: призначено етанерцепт у дозі 50 мг/тиждень. У динаміці пацієнт відзначає поліпшення симптоматики, згідно з даними обстеження – зменшення запального стану, оцінки за ASDAS – 1,2 і BASDAI – 2.

Модифікацію поглядів на терапію ревматичних захворювань через власний клінічний досвід спостерігала Світлана Анатоліївна. За її словами, починаючи від 30-х рр. минулого століття і дотепер відбулися (ре)волюційні зміни у підходах до лікування ревматичних патологій. Новим етапом стало використання імунобіологічної терапії, зокрема, етанерцепт був першим препаратом, що увійшов у практику лікарів.

За даними ACR, ефективність імунобіологічних препаратів відзначено у лікуванні ревматоїдного (РА), псоріатичного (ПсА) та ювенільного ідіопатичного артрити, аксіального СпА, псоріазу, хвороби Крона, виразкового коліту, системного червоного вовчака та інших захворювань (Burmester, 2020). Загальними протипоказаннями для призначення біологічних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (БХМАРП) є індивідуальна непереносимість, активний інфекційний процес, поточна онкологічна або демієлінізувальна патологія, інтерстиційне захворювання легень, виразна серцева недостатність, вагітність і лактація, вікові обмеження. Слід зауважити, що існує дещо підвищений інфекційний ризик при застосуванні імунобіологічної терапії. Важливо, що цей показник не відрізняється порівняно з плацебо тільки для етанерцепту (1% на 100 пацієнто-років) (таблиця).

Таблиця. Незначне підвищення ризику інфекції при імунобіології		
Імунобіологічний препарат	Ризик розвитку інфекцій на тлі імунобіологічної терапії	Ризик розвитку інфекцій на тлі плацебо
Анакінра	2%	1%
Адалімумаб	2%	1%
Етанерцепт	1%	1%
Інфліксимаб	5,3%	3,4%
Голімумаб	1,9%	2,2%
Цертолізумаб	3%	1%
Абатасепт	3%	1,9%
Ритуксимаб	2%	1%
Тоцилізумаб	3,6/пацієнто-років	1,5/пацієнто-років

Примітка: Адаптовано з: Summary from Product Label, Immunex Corp., 2006.

На сьогодні актуальною для України є проблема туберкульозу (ТБ) як опортуністичної інфекції у пацієнтів із ревматичною патологією. Перед лікарем постає питання вибору оптимальної стратегії терапії. В цьому контексті необхідно пам'ятати про важливу роль ФНП у патогенезі формування гранульоми. Слід зазначити, що застосування інгібітора ФНП- α етанерцепту супроводжується нижчим ризиком виникнення туберкульозу порівняно з іншими імунобіологічними препаратами, зокрема адалімумабом та інфліксимабом (Scott, 2014; Desai et al., 2018; van Dartel et al., 2013).

Як зауважила С.А. Трипілка, практичним алгоритмом обстеження пацієнтів перед призначенням імуносупресивної терапії та лікування латентної форми ТБ є затверджений МОЗ наказ від 04.04.2014 р. № 620. Для хворих, у яких підтверджено латентний ТБ, застосування біологічних засобів може бути розпочате або відновлене через один місяць лікування ТБ за допомогою протитуберкульозних препаратів за схемою: приймання ізоніазиду протягом дев'яти місяців, або ізоніазиду в комбінації з рифампіцином три місяці, або монотерапія рифампіцином упродовж чотирьох місяців. Особи із латентним ТБ, які мають позитивні показники на початку лікування, можуть залишатися «позитивними» до цих тестів навіть після успішної профілактичної терапії ТБ. Для цієї групи хворих необхідний ретельний моніторинг клінічних ознак і симптомів активного ТБ, оскільки повторення шкірної проби або КВФ-тест не допоможуть при діагностиці реактивації ТБ.

Як було зазначено, лідером з інфекційної безпеки серед біологічних препаратів є етанерцепт, тому Енбрел® може бути варіантом вибору при лікуванні ревматологічного захворювання на тлі латентного ТБ. Для порівняння: моноклональний антитіла проти ФНП викликають реактивацію ТБ у 3-4 рази частіше, ніж етанерцепт.

Іншими проблемами, що можуть спіткати лікаря, є втрата ефективності лікування та вторинна імуногенність. Необхідно пам'ятати про можливий регрес протягом 2-6 місяців від початку терапії та для попередження цього призначати комбінації біологічних і синтетичних ХМАРП (Grith et al., 2015).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Також важливим для хворих є питання відміни інгібіторів ФНП- α після досягнення ремісії. Вибір стратегії лікування має бути персоналізованим.

Енбрел® доступний у лікарській формі розчину для ін'єкцій: 1 попередньо наповнений шприц містить 25 або 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнена ручка містить 50 мг етанерцепту. Такі форми випуску є зручними як для хворих, так і лікарів.

Енбрел® рекомендований для лікування активного РА від помірного до важкого ступеня в комбінації з метотрексатом або у вигляді монотерапії, ювенільного ідіопатичного артриту в дітей та підлітків віком від 2 років, прогресуючого ПсА в дорослих у разі недостатньої відповіді на базові протиревматичні засоби, аксіального СпА. Крім того, препарат застосовують у дорослих пацієнтів із тяжким активним анкілозивним спондилітом за недостатньої ефективності традиційного лікування, дорослих із тяжкою стадією нерентгенологічного аксіального СпА з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати МРТ, які мають недостатню відповідь на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а також для терапії бляшкового псоріазу в дорослих і дітей із 6 років.

Клінічний досвід ведення молодої пацієнтки з РА та застосування імунобіологічної терапії при ревматичних патологіях під час пандемії COVID-19

Завідувачка ревматологічного відділення № 2 КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», к.мед.н. Тетяна Олександрівна Меффорд зазначила, що прийняття рішення при лікуванні РА потребує зваження його переваг і ризиків. Терапія має сповільнювати рентгенографічну прогресію, зменшувати симптоми, зберігати можливість планування сім'ї, підвищувати фізичну функцію та якість життя хворого. При виборі оптимального препарату необхідно звертати увагу на можливі побічні явища, коморбідність, режим введення, вплив на спосіб життя, вартість терапії тощо. Тактика вибору лікування повинна базуватися на алгоритмах, рекомендованих ACR спільно з EULAR (2019).

Для жінок із РА порівняно з такими без РА характерний коротший репродуктивний вік, вони частіше потребують лікування від безпліддя, довшого часу для настання вагітності та мають триваліші інтервали між вагітностями. Мультифакторна проблема з фертильністю зумовлена високою активністю захворювання і супутнім запаленням, наявним хронічним больовим синдромом, що сприяє інвалідизації, прийманням препаратів для лікування основного ревматичного захворювання, зниженням сексуальної активності, психологічними проблемами, віковими особливостями (Jawaheer et al., 2011; Wallenius et al., 2011).

Т.О. Меффорд поділилася клінічним досвідом ведення пацієнтки репродуктивного віку із РА.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 31 рік, хворіє на РА протягом двох років, отримує метотрексат у дозі 15 мг/тиждень, планує вагітність.

Перебіг хвороби. За даними лабораторного обстеження, зберігаються високі показники ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду і шкали активності РА (DAS28).

Терапія. Після консультації згідно з алгоритмом EULAR (2019) рекомендовано продовжити приймання 15 мг/тиждень метотрексату та почати терапію етанерцептом у дозі 50 мг/тиждень підшкірно із подальшим контролем через три місяці.

Згідно з результатами обстеження, через три місяці відзначено зниження показників за DAS28, що дозволило відмінити метотрексат і залишити монотерапію етанерцептом. Через 6 і 9 місяців від початку лікування рівень за DAS28 стабільний у межах показників, що відповідають ремісії. Пацієнтка продовжує отримувати етанерцепт по 50 мг/тиждень підшкірно.

На етапі планування вагітності необхідно визначити активність артриту та, зокрема, чи можливе використання поточної терапії під час вагітності, якщо ж ні — перевести на інше лікування. Під час вагітності терапію слід продовжувати, бажано з адаптацією до клінічної ситуації. Для лікування запальних артритів рекомендовані гідроксихлорохін, сульфасалазин, азатіоприн, інгібітори ФНП- α . Використання преднізолону можливе у дозі до 20 мг/добу. З обережністю застосовують ритуксимаб та НПЗП (обмежити у 3-му триместрі). Проти-показаний метотрексат через тератогенний ефект.

У післяпологовому періоді рекомендовано повернутися до терапії, що була до вагітності. Пацієнтка не повинна робити вибір між власним комфортом та грудним вигодовуванням. Під час лактації можливе застосування гідроксихлорохіну, сульфасалазину, азатіоприну, колхіцину, НПЗП (ібупрофену), інгібіторів ФНП- α , ритуксимабу, тоцилізумабу, секукінумабу, циклоспорину, такролімусу, преднізолону в дозі не більш як 20 мг, у разі приймання преднізолону >20 мг необхідно відтермінувати годування на 4 год. Протипоказано призначати

лефлуномід, циклофосфамід, мофетилу мікофенолат, метотрексат (Sammaritano et al., 2020).

В умовах пандемії COVID-19 постає важливе питання співвідношення потенційної користі терапії ревматичного захворювання та ризику інфікування / важкого перебігу інфекції через імуносупресивний вплив ліків. Необхідно обговорювати з кожним пацієнтом доцільність внесення змін у терапевтичний режим (доза, шлях, частота введення), що могло б зменшити кількість візитів до лікувальних закладів. Варто віддавати перевагу таким аспектам, як:

- використання засобів із коротшим періодом напіввиведення, як-от сульфасалазин, гідроксихлорохін, етанерцепт, інгібітори JAK;
- підшкірний шлях введення для проведення терапії в домашніх умовах.

Лікар повинен оцінити доцільність початку біологічної терапії (ступінь активності захворювання, прогноз) та за можливості відтермінувати початок на 2-3 місяці, адже ризик інфекційних ускладнень максимальний у перші 4-6 місяців від початку лікування (NICE, BSR, 2020).

Розрахунок ризику серйозних інфекцій у пацієнтів із РА проводять з урахуванням таких факторів: віку (>60 років), функціонального статусу, коморбідних станів (як-то хронічні захворювання нирок або легень), лікування глюкокортикоїдами, кількості ХМАРП, які були неефективними, попередніх серйозних інфекцій, терапії на момент обстеження інгібіторами ФНП- α або небіологічними ХМАРП (Strangfeld et al., 2011).

За даними біологічного реєстру DREAM, кількість хворих на РА, за якими велося спостереження протягом п'яти років, становила 2356 осіб. Рівень захворюваності на першу тяжку інфекцію був найнижчий на тлі приймання етанерцепту (1,66 на 100 пацієнто-років) порівняно з адалімумабом (2,61) та інфліксимабом (3,86) (рис. 1) (van Dartel et al., 2013).

Завдяки короткому періоду напіввиведення (<3 днів), етанерцепт забезпечує швидке виведення препарату та, як наслідок, керованість терапії, що робить її гнучкою до індивідуальних потреб пацієнтів із ревматичними захворюваннями (Kerrigan, 2019). Тож **Енбрел®** посідає найвигіднішу позицію серед інших бХМАРП (рис. 2).

За словами лекторки, швидкий клінічний ефект на активність захворювання, функціональний статус та покращення рентгенологічних ознак є перевагами терапії інгібіторами ФНП- α . Серед інших можливостей — високодієва комбінація з метотрексатом, опція зменшення дози НПЗП і глюкокортикоїдів, ефективність при ранньому РА й довготривалому перебігу для пацієнтів без терапії ХМАРП або за неефективності/непереносимості багатьох ХМАРП, швидка відповідь на терапію, можливість використання при плануванні, під час вагітності та протягом періоду лактації, задовільна переносимість, але необхідність контролю інфекційних побічних реакцій (скринінг на туберкульоз, вакцинація, навчання пацієнта щодо можливого розвитку інфекційних явищ).

Особи з ревматичними захворюваннями, які отримують лікування інгібіторами ФНП- α , сульфасалазином, лефлуномідом, азатіоприном, циклофосфамідом, белімумабом,

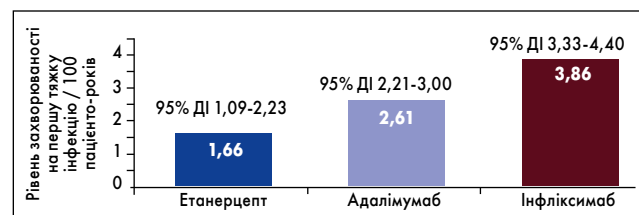


Рис. 1. Ризик розвитку тяжких інфекцій та випадків припинення терапії через побічні явища за результатами реєстру DREAM

Адаптовано за van Dartel et al., 2013.

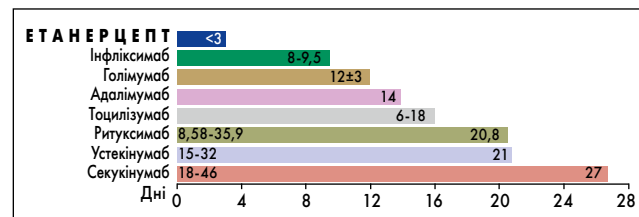


Рис. 2. Період напіввиведення різних ХМАРП

Адаптовано за N. Kerrigan, 2019.

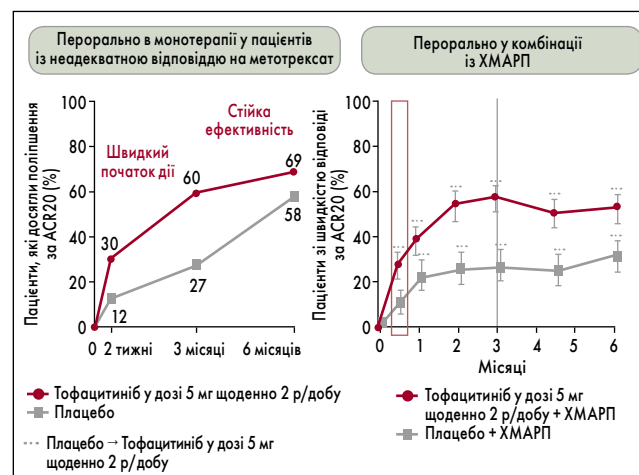


Рис. 3. Швидкий протизапальний ефект тоцилізумабу

Примітка: Адаптовано за V. Strand et al., 2015.

препаратами ІЛ, преднізолоном у дозі >20 мг/добу, не потребують зміни режиму дозування ліків або термінів проведення вакцинації проти COVID-19 (ACR, 2021).

Стратегії персоналізованого вибору лікування РА

Цікавим клінічним досвідом ведення пацієнтки із РА та стратегією персоналізованого вибору терапії для хворих, які страждають на РА, поділилася **старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к.мед.н. Олена Олексівна Гармш.**

Клінічний випадок

Пацієнтка, 32 роки, із 16 років страждає на РА. У лікуванні були використані всі можливості терапії синтетичними ХМАРП: хвора отримувала метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, метилпреднізолон.

В анамнезі. Гастродуоденальні ускладнення від терапії НПЗП. Пацієнтка 10 років тому за призначенням приймала ритуксимаб у загальній дозі 4500 мг протягом двох років, що сприяло ремісії патології та дозволило відмінити метилпреднізолон. У 2015 р. пацієнтка завагітніла і народила здорову дитину, період вагітності та лактації безмедикаментозний.

Терапія. У 2017 р. через загострення захворювання було призначено ритуксимаб, однак у зв'язку з інфузійною побічною реакцією на тлі лікування препарат відмінили та призначили метилпреднізолон. Після цього дві спроби введення ритуксимабу в дозі 1000 мг № 2 зі швидкістю 75 мл/год супроводжувалися інфузійною реакцією, що не дозволяло продовжувати його використання.

Подальший перебіг хвороби. У пацієнтки зберігається суглобовий синдром, переважно колінних та плечових суглобів, ранкова скутість упродовж 2 год. Варто зауважити, що після терапії ритуксимабом серед перших ознак повторного загострення процесу може бути підвищення запальних показників крові. За даними лабораторного обстеження, у хворій підвищені рівні швидкості осідання еритроцитів і С-реактивного білка.

Подальша тактика лікування. Враховуючи тривалий анамнез захворювання та неефективність терапії, перед лікарем постає питання вибору подальшої стратегії ведення пацієнтки. Серед індивідуальних вимог до препарату — можливість застосування монотерапії та відміни глюкокортикоїдів, швидкий/стабільний ефект лікування, досягнення ремісії та можливість майбутньої вагітності. Для виключення ймовірності повторної імунної реакції хворій було призначено інший клас препаратів, інгібітор JAK **тофацитиніб**.

На фармацевтичному ринку України тофацитиніб представлений препаратом **Ксельяньз** виробництва компанії «Пфайзер». Результати численних досліджень клінічної ефективності тофацитинібу дозволяють виділити популяцію хворих, яким показане призначення препарату **Ксельяньз**. Так, необхідна наявність таких критеріїв, як:

- дорослі пацієнти із РА, що характеризується середнім і тяжким ступенем активності;
- наявність непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат.

Важлива перевага тофацитинібу — швидкий протизапальний ефект (впродовж трьох днів із розвитком максимального ефекту до 3-го місяця), що зберігається до 96 місяців лікування. **Клінічна ефективність тофацитинібу не залежить від попередньої терапії РА.** За даними реєстрів HUMAN-TOR і HIRA Registry, через шість місяців від початку лікування пацієнтів, які раніше не отримували біологічні ХМАРП або не мали відповіді на їх застосування, клінічна ефективність тофацитинібу була в межах 94-100% (Kim et al., 2019).

Як зауважила Олена Олексівна, **згідно з настановою ACR/EULAR (2019), інгібітори ФНП- α і JAK-інгібітори є однаково рекомендованими препаратами для лікування РА.** Але JAK-інгібітори мають низку переваг при застосуванні (Strand, 2021):

1. Швидкий початок дії (рис. 3).
 2. Краща прихильність до терапії (78% пацієнтів продовжують терапію тофацитинібом через два роки від призначення і 51% — через п'ять років).
 3. Зручність застосування (**Ксельяньз** представлений у таблетованій формі, застосування не залежить від приймання їжі).
- Завдяки тому, що період напіввиведення препарату **Ксельяньз** становить приблизно 3 год, є можливість швидкого покращення стану хворих без побічних ефектів. **Частота серйозних інфекцій при використанні JAK-інгібіторів становить 2,93 на 100 пацієнто-років, що є найнижчим показником серед ХМАРП і підтверджує прийнятний рівень безпеки їх застосування** (Strand et al., 2015).

Підготувала **Ольга Загора**

Повний список літератури знаходиться в редакції

За підтримки представництва компанії
«Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні

PP-ENB-UKR-0025

Реваскуляризація коронарних артерій: основні положення американських рекомендацій

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною захворюваності й смертності у всьому світі. Реваскуляризація міокарда – важлива терапевтична опція у веденні пацієнтів з ІХС зі значним ураженням коронарних судин. Американська асоціація серця (АНА) та Американська колегія кардіологів (АСС) за участю Товариства із серцево-судинної ангіографії та втручань (SCAI) 2021 р. розробили настанову щодо реваскуляризації коронарних артерій на заміну відповідним рекомендаціям 2011 р. із коронарного шунтування (КШ) та 2011 і 2015 рр. із черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ). У документі запропоновано основані на доказах підходи до ведення хворих на ІХС, для яких розглядається можливість проведення коронарної реваскуляризації, з метою поліпшення якості надання допомоги та врахування інтересів пацієнтів.

Методологія

Було проведено ретельний пошук літератури (клінічних досліджень, оглядів тощо) серед англomовних публікацій у базах PubMed, EMBASE, Cochrane Collaboration, CINHL Complete та ін. у травні – вересні 2019 р., але у процесі розробки настанови також було взято до уваги релевантні дослідження, опубліковані до травня 2021 р. До авторського колективу увійшли клініцисти, кардіологи, інтервенційні хірурги, кардіохірурги, кардіоанестезіологи, середній медичний персонал, представники допоміжного персоналу медзакладу і пацієнтської спільноти.

Клас рекомендацій відображає їх силу, оцінюючи співвідношення користі й ризику для пацієнта тих чи інших клінічних стратегій втручання, лікування або діагностичного тестування. Рівень доказовості вказує на якість наукових даних, що підтримують втручання, на основі типу, якості й узгодженості результатів клінічних випробувань та інших джерел (таблиця).

Прийняття рішень при наданні допомоги: важливі моменти

Рішення щодо лікування хворих, які потребують реваскуляризації міокарда, повинні ґрунтуватися на клінічних показаннях та не залежати від статі, раси, етнічної належності (*I, B-NR*). Рішення стосовно реваскуляризації має бути пацієнт-орієнтованим, тобто клініцистові слід брати до уваги преференції, цілі, культурні переконання, медичну обізнаність, соціальні детермінанти здоров'я хворого та ухвалюватися разом із ним (*I, C-LD*). Пацієнтам, які підлягають коронарографії або реваскуляризації, необхідно надати адекватну інформацію про користь, ризики, терапевтичні наслідки та потенційні альтернативи виконанню хірургічної або черезшкірної реваскуляризації міокарда із наданням, за можливості, достатнього часу для прийняття інформованого рішення з метою поліпшення клінічного результату (*I, C-LD*).

Передпроцедурний огляд: роль кардіологічної команди

Пацієнтам, для яких оптимальна лікувальна стратегія є невизначеною, рекомендоване залучення кардіологічної команди, що включає спеціалістів з інтервенційної кардіології, кардіохірургії та клінічної кардіології для поліпшення клінічного результату (*I, B-NR*). Моделі роботи кардіологічної команди включають зустрічі – як регулярні (щоденні, щотижневі), так і ситуативні (зокрема в екстрених ситуаціях); водночас є аргументи на користь дистанційних консультацій.

Кардіологічна команда розглядає такі чинники, як:

1. **Анатомія коронарної системи:** ураження лівої коронарної артерії (ЛКА), багатосудинне пошкодження, висока анатомічна складність.
2. **Коморбідності:** цукровий діабет, систолічна дисфункція, коагулопатія, клапанна хвороба серця, крихкість пацієнта, злоякісні новоутворення, термінальна ниркова недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, імуносупресія, тяжкі неврологічні розлади, хвороби печінки / цироз, попередня серцево-судинна (СС) подія, кальциноз/аневризма аорти.
3. **Процедурні фактори:** локальні та регіональні клінічні результати, доступ до ЧКВ, ризики, пов'язані з хірургічним втручанням або ЧКВ.

Таблиця. Класи рекомендацій та рівні доказовості	
Клас рекомендацій	Рівень доказовості
Клас I (сильні) – Користь >>> Ризик Клас IIa (середні) – Користь >> Ризик Клас IIb (слабкі) – Користь ≥ Ризик Клас III: користь відсутня (середні) – Користь = Ризик Клас III: негативний вплив (сильні) – Ризик > Користь	Рівень А (докази високої якості з >1 рандомізованого контрольованого дослідження) Рівень B-R (докази середньої якості з ≥1 рандомізованого контрольованого дослідження) Рівень B-NR (докази середньої якості з ≥1 нерандомізованого обсерваційного дослідження із правильним дизайном та виконанням, дослідження реєстрів) Рівень C-LD (обмежені дані: дослідження з обмеженнями у дизайні або виконанні) Рівень C-EO (експертний консенсус на основі клінічного досвіду)

4. **Особливості пацієнта:** нестабільний стан або шок, преференції хворого, нездатність або небажання отримувати подвійну антитромботичну терапію (ПАТТ), релігійні переконання, освіта тощо.

У пацієнтів, для яких розглядається КШ, рекомендовано оцінити ризики за шкалою Американського товариства торакальних хірургів (STS) (*I, B-NR*). Цей інструмент створено на основі даних пацієнтів, які перенесли КШ, і призначено для прогнозування небажаних подій у кандидатів для КШ, як-от ризик смерті, ниркова недостатність, інсульт, інфекція глибокої рани стегна, повторна операція, тривале перебування у стаціонарі. З тією ж метою розроблено Європейську систему оцінки ризику кардіологічних операцій (EuroSCORE II).

Визначення тяжкості уражень

Коронарографія залишається стандартним методом визначення анатомії коронарного русла та ступеня тяжкості коронарного артеріального стенозу. Коронарний (окрім ЛКА) стеноз ≥70% та стеноз ЛКА ≥50%, за даними візуальної оцінки, є критеріями значного стенозу та допомагають обрати стратегію реваскуляризації. Проміжним, за даними ангіографії, вважають коронарний стеноз 40–69%, і в цих випадках зазвичай проводять додаткові обстеження для оцінки його фізіологічного значення.

У пацієнтів із багатосудинною ІХС для прийняття рішень щодо реваскуляризації може бути корисною оцінка складності змін коронарного русла за анатомічною шкалою SYNTAX (*IIb, B-NR*). Для визначення типу реваскуляризації необхідна кількісна характеристика тяжкості судинних уражень, очікуваної повноти реваскуляризації та прогнозованого ризику смерті.

В осіб зі стенокардією або її еквівалентом, недокументованою ішемією та проміжним, за даними ангіографії, стенозом для прийняття рішень щодо проведення ЧКВ рекомендовано провести оцінку гемодинамічної значущості стенозу шляхом вимірювання фракційного резерву кровоплину (FFR) або миттєвого безхвильового співвідношення (iFR) (*I, A*). У стабільних хворих із помірним, за даними ангіографії, стенозом та FFR >0,80 або iFR >0,89 ЧКВ не проводять (*III: користь відсутня, B-R*).

У пацієнтів із проміжним стенозом ЛКА для оцінки тяжкості ураження доцільним є виконання внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (ВСУЗД) (*IIa, B-NR*). ВСУЗД може надати важливу анатомічну інформацію крім тої, яку можна отримати шляхом коронарографії, зокрема дозволяє точно визначити:

- розмір просвіту судини;
- довжину ураження;
- морфологію;
- локалізацію бляшок;
- наявність тромбів;
- розшарування стінки судин;
- розправлення стента.

ВСУЗД особливо корисне у випадках ураження ЛКА, ангіографічна візуалізація якої може бути ускладнена через невадли ракурс або перекриття іншими судинами. Просторова роздільна здатність ВСУЗД значно перевищує таку ангіографії (100–150 і 300 мкм відповідно).

Реваскуляризація у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Реваскуляризація інфаркт-залежної артерії

Пацієнтам з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) та симптомами ішемії, що тривають <12 год, слід проводити ЧКВ для поліпшення виживаності (*I, A*). Особам зі STEMI та кардіогенним шоком або гемодинамічно нестабільним показане ЧКВ або КШ (якщо ЧКВ неможливе) для поліпшення виживаності, незалежно від часу, що минув після маніфестації ІМ (*I, B-R*). Хворим на STEMI, які мають механічні ускладнення (розрив міжшлуночкової перегородки, недостатність мітрального клапана через інфаркт папілярного м'яза, розрив вільної стінки), рекомендоване КШ під час проведення хірургічного втручання для поліпшення виживаності (*I, B-NR*). Пацієнтам зі STEMI, у котрих тромболітична терапія виявилася неуспішною, має бути виконане рятівне ЧКВ інфаркт-залежної артерії (ІЗА) для поліпшення клінічних результатів (*I, C-LD*).

У пацієнтів зі STEMI, які отримують тромболітичну терапію, для поліпшення клінічних результатів доцільним є раннє проведення ангіографії в межах 3–24 год після фібринолізу для визначення того, чи потрібне ЧКВ (*IIa, B-R*). У хворих на STEMI, що є стабільними та поступили до медзакладу в період 2–24 год після появи симптомів, слід виконати ЧКВ для поліпшення клінічних результатів (*IIa, B-NR*). В осіб зі STEMI, для яких ЧКВ неможливе або є неуспішним, із великою площею міокарда в зоні ризику, екстрене або невідкладне КШ може бути ефективним як метод реперфузії для поліпшення результатів (*IIa, B-NR*). У пацієнтів зі STEMI, ускладненим збереженням ішемії, гострою тяжкою серцевою недостатністю або життєзагрозовою аритмією, ЧКВ має переваги для поліпшення клінічних наслідків, незалежно від того, скільки часу минуло від маніфестації ІМ (*IIa, C-EO*).

Безсимптомним стабільним пацієнтам зі STEMI, які мають цілком оклюдовану ІЗА протягом >24 год після появи симптомів та без ознак тяжкої ішемії, не слід виконувати ЧКВ (*III: користь відсутня, B-R*). Особам зі STEMI не варто проводити екстрене КШ після неуспішного первинного ЧКВ (*III: негативний вплив, C-EO*):

- за відсутності ішемії або великої площі міокарда в зоні ризику, або
- якщо хірургічна реваскуляризація неможлива через невідновлення кровотоку або незадовільні дистальні мішені.

Пацієнтам зі STEMI тромболітична терапія рекомендована тільки у випадках, коли ЧКВ не є негайно доступною, та очікувана затримка від поступлення у медзаклад до ЧКВ становить >120 хв. У зв'язку із тим, що в ~35% хворих, які отримали тромболітичну терапію, не вдається досягти реперфузії, а ще у 10% реперфузія виявилася незадовільною (коронарний кровотік за шкалою TIMI <3), раннє транспортування пацієнта до медичної установи, де виконується ЧКВ, сприятиме ранній катетеризації та/або ЧКВ.

Реваскуляризація ураженої артерії, що не пов'язано з інфарктом

У деяких гемодинамічно стабільних хворих на STEMI із багатосудинним ураженням коронарних артерій після успішного первинного ЧКВ рекомендоване поєднане проведення ЧКВ на інших артеріях зі значним стенозом, що не пов'язано з інфарктом, для зниження ризику смерті (*I, A*). У певній категорії пацієнтів зі STEMI та складним багатосудинним ураженням, що не асоційоване з інфарктом коронарних артерій після успішного первинного ЧКВ, доцільним є планове КШ для зниження ризику серцевих подій (*IIa, C-EO*).

У деяких гемодинамічно стабільних пацієнтів зі STEMI та багатосудинним ураженням коронарних артерій низької складності рутинне ЧКВ на стенозованих артеріях, що не пов'язані з інфарктом, під час первинного ЧКВ може бути розглянуте для зниження частоти кардіальних подій (*IIb, B-R*).

Особам зі STEMI, ускладненим кардіогенним шоком, не слід проводити рутинне ЧКВ не асоційованих з інфарктом уражених артерій під час первинного ЧКВ через підвищений ризик смерті або розвитку ниркової недостатності (*III: негативний ефект, B-R*).

Реваскуляризація в осіб із гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST

Пацієнтам із гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST (NSTEMI-ACS), які мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та є кандидатами на реваскуляризацію, показано інвазивну стратегію для визначення, чи проводити реваскуляризацію з метою зниження ризику СС-подій (*I, A*). Особам із NSTEMI-ACS і кардіогенним шоком, яких розглядають для виконання реваскуляризації, рекомендовано екстрену реваскуляризацію для зменшення ймовірності летальних випадків (*I, B-R*). Хворим на NSTEMI-ACS, які мають рефрактерну стенокардію чи електричну нестабільність міокарда або є гемодинамічно нестабільними, показано екстрену інвазивну стратегію для визначення, чи проводити реваскуляризацію з метою поліпшення клінічних результатів (*I, C-LD*).

Для пацієнтів із NSTEMI-ACS, що були початково стабілізовані та мають високий ризик клінічних подій, доцільно вибрати ранню інвазивну стратегію (в межах 24 год) замість відтермінованої для поліпшення клінічних наслідків (*IIa, B-R*). Для осіб із NSTEMI-ACS, які були початково стабілізовані, з середнім або низьким ризиком клінічних ускладнень, інвазивна стратегія для визначення, чи проводити реваскуляризацію, є доцільною перед випискою з лікарні для поліпшення клінічних результатів (*IIa, B-R*). У хворих на NSTEMI-ACS, в яких ЧКВ було неуспішним, та збереглася ішемія, наявні порушення

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

гемодинаміки або загрозна оклюзія артерії зі значною площею міокарда в зоні ризику, і котрим можна виконати КШ, необхідним є екстрене КШ (*Ia, B-NR*).

Пацієнтам із NSTEMI-ACS, які були доставлені до медзакладу із кардіогенним шоком, рутинне багатосудинне ЧКВ уражень, які не пов'язані з інфарктом, у тій самій установі виконувати не слід (*III: негативний вплив, B-R*).

Високий ризик клінічних ускладнень у хворих необхідно визначати за глобальним реєстром гострих коронарних подій (GRACE; >140), а також з урахуванням таких факторів, як вік (≥75 років), підвищений показник за шкалою TIMI (тромболізис при інфаркті міокарда) та збільшений вміст кардіомаркерів.

**Реваскуляризація у хворих на стабільну ІХС
Реваскуляризація або фармакотерапія
для поліпшення виживаності**

Згідно з результатами клінічних випробувань, КШ має переваги порівняно з медикаментозним лікуванням для деяких груп пацієнтів, зокрема з ураженням стовбура ЛКА, багатосудинним пошкодженням та ішемічною кардіоміопатією. Однак слід зауважити, що багато досліджень проводили до широкого впровадження антитромботичної та статинотерапії, а також визнання переваг β-блокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). Рандомізовані контрольовані випробування, де були б показані переваги ЧКВ над фармакологічним лікуванням в осіб зі стабільною ІХС, відсутні. Отже, користь та ризики ЧКВ у кожному випадку має зважувати кардіологічна команда.

Пацієнтам зі стабільною ІХС та багатосудинним ураженням, придатним для КШ, із тяжкою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), коли фракція викиду (ФВ) ЛШ <35%, рекомендоване проведення КШ для поліпшення виживаності (*I, B-R*). У деяких хворих на стабільну ІХС із багатосудинним ураженням, яким може бути виконано КШ, та із систолічною дисфункцією ЛШ від легкої до помірної (ФВ ЛШ 35-50%) доцільно провести КШ (шунт внутрішньої грудної артерії [ВГА] до лівої передньої низхідної артерії [ПНА]) для поліпшення виживаності (*Ia, B-NR*).

Особам зі стабільною ІХС та значним стенозом стовбура ЛКА рекомендоване КШ для поліпшення виживаності (*I, B-R*). Втім, у деяких пацієнтів, у котрих ЧКВ здатне забезпечити реваскуляризацію, еквівалентну такій, що можлива за КШ, для поліпшення виживаності слід провести ЧКВ (*Ia, B-NR*).

У пацієнтів зі стабільною ІХС, нормальною ФВ, значним стенозом трьох основних коронарних артерій (включно із проксимальною частиною лівої ПНА або ні) та анатомічною можливістю виконання КШ ймовірно доцільним є КШ для поліпшення виживаності (*Ib, B-R*). Навіть якщо у таких хворих наявна анатомічна можливість проведення ЧКВ, доцільність проведення цієї процедури для поліпшення виживаності є невизначеною (*Ib, B-R*). Також досі не підтверджено, чи варто виконувати коронарну реваскуляризацію особам зі стабільною ІХС, нормальною ФВ ЛШ та значним стенозом проксимальної частини лівої ПНА для поліпшення виживаності (*Ib, B-R*).

Коронарна реваскуляризація для поліпшення виживаності не рекомендована пацієнтам зі стабільною ІХС, нормальною ФВ ЛШ та ураженням однієї або двох коронарних артерій без залучення проксимальної частини лівої ПНА (*III: користь відсутня, B-R*). Також не слід проводити коронарну реваскуляризацію особам зі стабільною ІХС, у яких ураження ≥1 коронарної артерії не має анатомічного або функціонального значення (стеноз артерії, крім стовбура ЛКА, <70%; FFR >0,80), якщо первинною або єдиною метою є поліпшення виживаності (*III: негативний вплив, B-NR*).

**Реваскуляризація або медикаментозне лікування
щодо зниження ризику СС-подій**

Для пацієнтів зі стабільною ІХС та багатосудинним ураженням, яким може бути проведено КШ або ЧКВ, реваскуляризація є доцільною для зниження ризику СС-подій, таких як спонтанний ІМ, непланова невідкладна реваскуляризація або серцева смерть (*Ia, B-R*).

Реваскуляризація з метою полегшення симптомів

Реваскуляризацію для полегшення симптомів рекомендовано пацієнтам із рефрактерною стенокардією, що триває незважаючи на медикаментозну терапію, та зі значним стенозом коронарних артерій, які придатні для реваскуляризації (*I, A*). Якщо в осіб зі стенокардією відсутні анатомічні або фізіологічні критерії реваскуляризації, не слід проводити ані КШ, ані ЧКВ (*III: негативний вплив, C-LD*).

**Прийнятні клінічні ситуації
для проведення КШ або ЧКВ****Ураження високої складності**

Механізми, за якими КШ і ЧКВ поліпшують кровотік, варіюють, тому для різних груп пацієнтів та чи інша методика має переваги щодо виживаності та зниження ризику спонтанного ІМ в майбутньому. Так, хворим, які потребують реваскуляризації стовбура ЛКА зі значним ураженням високої

складності, рекомендовано проводити КШ, а не ЧКВ, для поліпшення виживаності (*I, B-R*). Також вибір КШ є доцільним для осіб, яким необхідно виконати реваскуляризацію через ІХС із багатосудинним складним або дифузним ураженням (за шкалою SYNTAX >33), адже має переваги над ЧКВ щодо виживаності (*Ia, B-R*).

Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) пов'язаний із підвищенням смертності внаслідок хвороб серця у 2-4 рази, агресивнішим атеросклерозом, більш дифузними ураженнями коронарного русла та меншими коронарними судинами. Після коронарної реваскуляризації особи із ЦД мають вищий ризик смерті та повторних процедур. Хворим на ЦД та ІХС, що мають багатосудинне ураження із залученням лівої ПНА, яким може бути проведено КШ для зменшення ймовірності летальних випадків та повторної реваскуляризації, рекомендовано саме КШ (ВГА до ПНА), а не ЧКВ (*I, A*).

Натомість пацієнтам із ЦД та ІХС із багатосудинним ураженням, що підлягає ЧКВ, котрі мають показання для реваскуляризації та є поганими кандидатами на хірургічне втручання, корисним може бути ЧКВ для зниження віддалених результатів ішемії (*Ia, B-NR*). Для осіб із ЦД, в яких відзначено стеноз стовбура ЛКА та ІХС із пошкодженнями інших коронарних судин низької або помірної тяжкості, слід розглянути ЧКВ як альтернативу КШ для зниження ризику серйозних СС-подій (*Ib, B-R*).

Пацієнти із раніше поведеним КШ

У хворих, яким раніше вже проводили КШ, ЧКВ або повторне КШ пов'язані з більшою ймовірністю невдалої процедури та ускладнень, а також гіршими клінічними результатами порівняно з пацієнтами без попереднього КШ. Необхідність повторної реваскуляризації є незалежним предиктором вищого ризику смерті. Таким пацієнтам, що мають прохідний шунт ВГА до лівої ПНА та потребують повторної реваскуляризації, за можливості проведення ЧКВ доцільно виконувати саме його, а не КШ (*Ia, B-NR*).

Особам із попереднім КШ та рефрактерною стенокардією, що зберігається незважаючи на належну медикаментозну терапію та може бути асоційована з ураженням лівої ПНА, ймовірно доцільним є проведення КШ, а не ЧКВ, із можливим використанням ВГА як шунта до лівої ПНА (*Ia, C-LD*). Якщо пацієнт із попереднім КШ має ІХС зі складним ураженням, доцільно надати перевагу КШ над ЧКВ, коли ВГА може бути використана як кондуїт для шунтування лівої ПНА (*Ib, B-NR*).

Прихильність до ПАТТ

При прийнятті рішення щодо процедури реваскуляризації у хворого на ІХС із багатосудинним ураженням слід звернути увагу на його прихильність до ПАТТ. Передчасне припинення ПАТТ після ЧКВ пов'язане із тромбозом стента та несприятливими клінічними результатами, зокрема смертю. Якщо можливе проведення як КШ, так і ЧКВ, а пацієнт або не має доступу до ПАТТ, або погано переносить чи неприхильний до такої терапії впродовж необхідного періоду, доцільним є вибір КШ (*Ia, B-NR*).

**Особливі групи пацієнтів та клінічні обставини
Вагітність**

Рішення щодо вагітних є складними. Клініцисти мають враховувати ризик для плода та ризик і користь для матері. Вагітним зі STEMI, що не був спричинений спонтанною дисекцією коронарної артерії, з метою реваскуляризації слід проводити первинне ЧКВ (*Ia, C-LD*). Для вагітних із NSTEMI-ACS інвазивна стратегія є доцільною у випадках, коли медикаментозна терапія виявилася неефективною у лікуванні загрозливих для життя ускладнень (*Ia, C-LD*).

Вагітних зазвичай виключають із клінічних досліджень, тому даних щодо безпеки застосування антитромботичних засобів під час вагітності, особливо у III триместрі, недостатньо. Зазвичай вважається, що приймання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низькій дозі є безпечним під час вагітності. Якщо необхідне застосування клопідогрелю, курс терапії має бути якнайкоротшим і потребує нагляду лікаря. Дані щодо використання інших антитромботичних препаратів у вагітних обмежені.

Літні пацієнти

Із клінічних досліджень також зазвичай виключають осіб віком >75 років, тому оптимальні методи лікування таких хворих залишаються невизначеними. Літні пацієнти, що підлягають коронарній реваскуляризації, є особливо вразливими через складніші ураження та численні коморбідності. Після ЧКВ вони мають підвищений ризик кровотеч та інсультів. Згідно з настановою, в осіб похилого віку, як і у решти хворих, стратегія лікування ІХС повинна базуватися на їхніх індивідуальних перевагах, когнітивній функції та очікуваній тривалості життя (*I, B-NR*).

Особі із хронічною хворобою нирок

Оптимальні методи лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок також залишаються до кінця не визначеними. В осіб із ХХН, яким вводиться контрастна речовина для проведення коронарографії, слід вжити заходів для мінімізації

ризик контраст-індукованого гострого пошкодження нирок (*I, C-LD*). Пацієнтам зі STEMI і ХХН рекомендовані коронарографія та реваскуляризація з адекватними заходами для зменшення ймовірності гострого ураження нирок (*I, C-EO*). У хворих групи високого ризику зі NSTEMI-ACS і ХХН варто провести коронарографію та реваскуляризацію з адекватними заходами для зниження ризику гострого пошкодження нирок (*Ia, B-NR*). Для пацієнтів категорії низького ризику із NSTEMI-ACS і ХХН доцільним є зважування ризиків і потенційної користі від проведення коронарографії та реваскуляризації (*Ia, C-EO*). Безсимптомним хворим на стабільну ІХС і ХХН рутинна ангіографія і реваскуляризація не рекомендовані, якщо відсутні особливі показання (*III: користь відсутня, B-R*).

Некардіологічна операція

Пацієнтам з ІХС без пошкодження стовбура ЛКА або нескладними ураженнями, яким проводять некардіологічну операцію, не рекомендовано рутинну коронарну реваскуляризацію лише з метою зниження ризику періопераційних СС-подій (*III: користь відсутня, B-R*). В осіб із фібриляцією шлуночків, поліморфною шлуночковою тахікардією або зупинкою серця для поліпшення виживаності варто виконати реваскуляризацію коронарних артерій зі значними ураженнями (*I, B-NR*). Пацієнтам з ІХС та підозрою на стійку мономорфну шлуночкову тахікардію, пов'язану з рубцевими змінами, не рекомендовано реваскуляризацію лише з метою запобігання рецидивам шлуночкової аритмії (*III: користь відсутня, C-LD*).

Спонтанна дисекція коронарних артерій

Реваскуляризація може бути розглянута для пацієнтів зі спонтанною дисекцією коронарних артерій, які є гемодинамічно нестабільними, або ж у них зберігається ішемія незважаючи на консервативну терапію (*Ib, C-LD*). Проте рутинну реваскуляризацію особам із спонтанною дисекцією коронарних артерій проводити не слід (*III: негативний вплив, C-LD*).

Технічні аспекти ЧКВ**Судинний доступ**

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), яким проводять ЧКВ, променевий доступ має переваги перед стегновим щодо зниження ризику смерті, судинних ускладнень та кровотечі (*I, A*). За наявності стабільної ІХС також рекомендований променевий доступ для зменшення ймовірності кровотечі у місці артеріального доступу та судинних ускладнень (*I, A*). Під час вибору судинного доступу варто взяти до уваги, що променева артерія надалі може бути використана як графт для коронарного шунтування. Тож у випадках, коли КШ у майбутньому має високу ймовірність, ситуацію слід обговорити з пацієнтом та кардіохірургом.

Тип стента

За останні два десятиріччя технологія стентів із медикаментозним покриттям значно еволюціонувала. Зокрема, було оптимізовано склад покриття, полімер і дизайн стента, що підвищило його безпеку та ефективність. Тому в пацієнтів, що підлягають ЧКВ, рекомендовано застосовувати стенти з лікарським покриттям, — порівняно із металевими вони мають переваги щодо запобігання рестенозу, ІМ, гострому тромбозу стента тощо (*I, A*).

Внутрішньосудинна візуалізація

ВСУЗД може бути корисним для контролю ЧКВ, особливо у разі стентування стовбура ЛКА або складних коронарних уражень, для зниження ризику ішемічних подій (*Ia, B-R*). Альтернативою ВСУЗД під час проведення стентування коронарних артерій (окрім устя стовбура ЛКА) є оптична когерентна томографія (*Ia, B-R*). Застосування і ВСУЗД, і оптичної когерентної томографії може допомогти визначити, чому стентування виявилось невдалим (*Ia, C-LD*).

Тромбектомія

У пацієнтів зі STEMI, спричиненим тромбозом ІЗА, руйнування тромбу перед проведенням ЧКВ здається логічним. Однак результати досліджень показали, що рутинна аспіраційна тромбектомія перед ЧКВ не надає клінічних переваг (*III: користь відсутня, A*).

Терапія за наявності кальцифікатів

В осіб із фібротичними або тяжкими кальцифікованими ураженнями коронарних судин перед стентуванням може бути корисним проведення ротаційної атеректомії (*Ia, B-R*). Також для цих хворих перед імплантацією стента, ймовірно, доцільно розглянути такі методи модифікації бляшок, як орбітальна або балонна атеректомія, лазерна ангіопластика, коронарна внутрішньосудинна літотрипсія (*Ib, B-NR*).

Повторна реваскуляризація шунта

У пацієнтів, котрим раніше було проведено КШ та які потребують реваскуляризації шунта із підшкірної вени, ЧКВ значно частіше супроводжується тяжкими СС-подіями, зокрема перипроцедурним ІМ, ніж ЧКВ нативних коронарних артерій. У деяких хворих, що раніше перенесли КШ та підлягають ЧКВ венозного шунта, для зниження ризику дистальної емболізації доцільним

є застосування пристрою протиемболічного захисту (*IIa, B-R*). В осіб, які раніше перенесли КШ, за можливості, треба надати перевагу ЧКВ нативної коронарної артерії замість ЧКВ значно стенозованого шунта із підшкірної вени (*IIa, B-NR*). Пацієнтам із хронічною оклюзією венозного шунта його черезшкірну реваскуляризацію проводити не слід (*III: користь відсутня, C-LD*).

Рестеноз стента

У пацієнтів із симптомним рестенозом стента, у яких заплановано ЧКВ, слід використовувати стенти із лікарським покриттям. Це дозволяє поліпшити результати, якщо анатомія уражень відповідає, і хворий здатний дотримуватися ПАТТ (*I, A*). Що стосується осіб із симптомним рецидивним дифузним рестенозом стента та показаннями для реваскуляризації, з метою зниження ризику рецидивів доцільним є проведення КШ, а не ЧКВ (*IIa, C-EO*).

Фармакотерапія у пацієнтів при проведенні ЧКВ

АСК і пероральні інгібітори P2Y₁₂

АСК і пероральні інгібітори P2Y₁₂-рецепторів залишаються наріжними каменями у профілактиці тромботичних ускладнень ЧКВ. Пацієнтам, яким проводять ЧКВ, для зниження ризику ішемічних подій рекомендоване приймання АСК у навантажувальній дозі з подальшим переходом на використання щоденно (*I, B-R*). Хворим на ГКС, котрим виконують ЧКВ, для зменшення ймовірності ішемічних подій варто призначити інгібітор рецепторів P2Y₁₂ у навантажувальній дозі з подальшим переходом на щоденне приймання (*I, B-R*). При цьому для таких пацієнтів перевагу слід надавати тикагрелору або прасугрелу порівняно із клопидогрелем (*IIa, B-R*).

Пацієнтам зі стабільною ІХС, яким проводять ЧКВ, для зниження ризику ішемічних подій рекомендовано приймати клопидогрель у навантажувальній дозі з подальшим переходом на щоденне застосування (*I, C-LD*). Хворим, яким виконують ЧКВ, упродовж 24 год після тромболітичної терапії варто призначити клопидогрель у навантажувальній дозі 300 мг із подальшим переходом на щоденне приймання (*I, C-LD*). Для таких пацієнтів віком <75 років прийнятною альтернативою клопидогрелю може бути тикагрелор (*IIb, B-R*). Особам, котрим проводять ЧКВ та які в минулому перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), не слід призначати прасугрел (*III: негативний вплив, B-R*). У пацієнтів, яким проводять ЧКВ, а також вони раніше

не отримували інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, для зниження ризику перипроцедурних ішемічних подій доцільним є застосування кангрелору внутрішньовенно (*IIb, B-R*). Кангрелор — потужний прямий інгібітор рецепторів тромбоцитів P2Y₁₂ зі швидким початком дії та відновленням функції тромбоцитів у межах 1 год після припинення інфузії.

Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa

Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa — розумний вибір у пацієнтів із ГКС зі значним тромботичним ураженням та невідновленим кровоотоком, яким проводять ЧКВ (*IIa, C-LD*). Водночас рутинне застосування цих ліків в осіб зі стабільною ІХС, яким виконують ЧКВ, не рекомендоване (*III: користь відсутня, B-R*). Інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa є антитромботичними засобами прямої дії, значення яких останнім часом, завдяки рутинному стентуванню і ПАТТ, зменшилося.

Нефракціонований гепарин і бівалірудин

Введення нефракціонованих гепаринів внутрішньовенно є доцільним для зниження ризику ішемічних подій у пацієнтів, котрим проводять ЧКВ (*I, C-EO*). В осіб із гепарин-індукованою тромбоцитопенією для запобігання тромботичних ускладнень під час ЧКВ замість нефракціонованих гепаринів слід використовувати бівалірудин або аргатробан (*I, C-LD*). Загалом бівалірудин може бути прийнятною альтернативою нефракціонованим гепаринам для зменшення ймовірності кровотеч у хворих, яким проводять ЧКВ (*IIb, A*). Якщо пацієнт отримує терапію еноксапарином підшкірно, й останню дозу препарату було введено за <12 год до ЧКВ, під час процедури не варто застосовувати нефракціоновані гепарини, які можуть підвищити ризик кровотеч (*III: негативний вплив, B-R*).

Технічні аспекти КШ

Кондуїти

У пацієнтів, яким виконують ізолюване КШ, при виборі трансплантата рекомендовано надавати перевагу промевій артерії на противагу підшкірній вені для шунтування другої за значенням стенозованої не-ПНА судини з метою поліпшення довгострокових кардіальних результатів (*I, B-R*). У хворих, котрим проводять КШ, слід використовувати ВГА (віддаючи перевагу лівій ВГА) для шунтування ПНА у випадках,

коли шунтування ПНА показане для поліпшення виживаності та зниження ризику повторних ішемічних подій (*I, B-NR*).

Хірургічні втручання на клапанах/аорті або інші кардіологічні операції

КШ рекомендоване пацієнтам, яким проводять хірургічні операції на клапанах чи аорті або ж інші кардіологічні втручання, а також котрі мають значні ураження артерій, із метою зниження ризику ішемічних подій (*I, C-LD*).

Епіаортальное ультразвукове сканування

Рутинне застосування епіаортального ультразвукового сканування може бути корисним у пацієнтів, яким виконують КШ, для оцінки наявності, локалізації та тяжкості атеросклеротичних змін у висхідній частині дуги аорти з метою зниження частоти атеротромботичних ускладнень (*IIa, B-NR*).

Фармакотерапія у хворих при виконанні КШ

Лікування для зниження ризику інфікування рани груднини

Для зменшення ймовірності інфікування рани груднини у пацієнтів, яким виконують КШ, слід проводити безперервну інфузію інсуліну для підтримки рівня глюкози в сироватці <180 мг/дл як інтраопераційно (*I, B-R*), так і в ранньому післяопераційному періоді (*I, B-R*).

Антитромботична терапія

Пацієнтам, яким виконують КШ та котрі до операції вже отримували АСК щоденно, рекомендовано продовжувати приймання АСК до інтервенції для зниження ризику ішемічних подій (*I, B-R*). Якщо КШ заплановане для хворого, який не отримує АСК, початок терапії АСК (100-300 мг/добу) безпосередньо у преопераційному періоді (<24 год до початку втручання) не рекомендований (*III: користь відсутня, B-R*). Пацієнти, спрямовані на невідкладне КШ, мають припинити застосування клопидогрелю і тикагрелору принаймні за 24 год до операції для зменшення ймовірності великих кровотеч (*I, B-NR*). Особам, яким виконують КШ, для зниження ризику кровотеч та потреби в переливанні крові варто припинити використовувати інгібітори рецепторів глікопротеїну IIb/IIIa швидкої дії (ептіфібатид і тирофібан) за 4 год та абіксимабу за 12 год до початку втручання (*I, B-NR*).

Якщо у пацієнта заплановане проведення КШ, а він приймає інгібітор рецепторів P2Y₁₂, доцільно припинити застосування клопидогрелю за п'ять днів, тикагрелору — за три дні, а прасугрелу — за сім днів до операції для зниження ризику великих кровотеч та переливання препаратів крові (*IIa, B-NR*).

Бета-блокатори та аміодарон

У пацієнтів, яким проводять КШ і котрі не мають протипоказань для призначення β-блокаторів, застосування цих лікарських засобів перед втручанням може бути корисним для зниження частоти виникнення післяопераційної ФП (*IIa, B-R*), ризику госпітальної смерті та летальності протягом 30 днів після інтервенції (*IIb, B-NR*). Для зниження частоти виникнення післяопераційної ФП перед операцією ймовірно доцільним є застосування аміодарону (*IIa, B-R*).

Фармакотерапія після коронарної реваскуляризації

Пацієнти, яким проводять коронарну реваскуляризацію, потребують агресивних заходів вторинної профілактики. Це, зокрема, зміни способу життя та медикаментозний контроль рівня холестерину, цукру крові й артеріального тиску, а також застосування антитромботичної терапії (рисунок).

Антитромботична терапія після КШ

У пацієнтів після КШ застосування АСК (100-325 мг/добу) слід розпочати протягом 6 год після операції та продовжувати без обмеження тривалості курсу з метою зниження ризику змикання судинного шунта та небажаних СС-подій (*I, A*). У деяких хворих із метою поліпшення прохідності венозного шунта доцільною може бути ПАТТ: АСК + тикагрелор або клопидогрель протягом одного року (*IIb, B-R*).

Застосування бета-блокаторів після КШ

У 18% осіб, які перенесли КШ, виникає ФП та в чотири рази зростає ризик інсульту. Для зниження частоти постоперативної ФП або її наслідків у пацієнтів, які перенесли КШ, терапію β-блокаторами треба розпочинати якомога раніше (*I, B-R*).

Потрібна пероральна антикоагулянтна терапія після ЧКВ

Пацієнтам із ФП, які перенесли ЧКВ та отримують потрібну пероральну антикоагулянтну терапію, для зниження ризику кровотеч рекомендовано припинити приймання АСК через 1-4 тижні після процедури та продовжити застосовувати інгібітор рецепторів P2Y₁₂ разом із прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК), як-от ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан, або варфарином (*I, B-R*). Особам із ФП, котрі перенесли ЧКВ та використовують пероральний антикоагулянт, а також ПАТТ або монотерапію інгібітором рецепторів P2Y₁₂, для зменшення ймовірності кровотеч доцільно надати перевагу ПОАК порівняно із варфарином (*IIa, B-R*).

Підготувала Тетяна Ткаченко

Оригінальний текст документа читайте на сайті

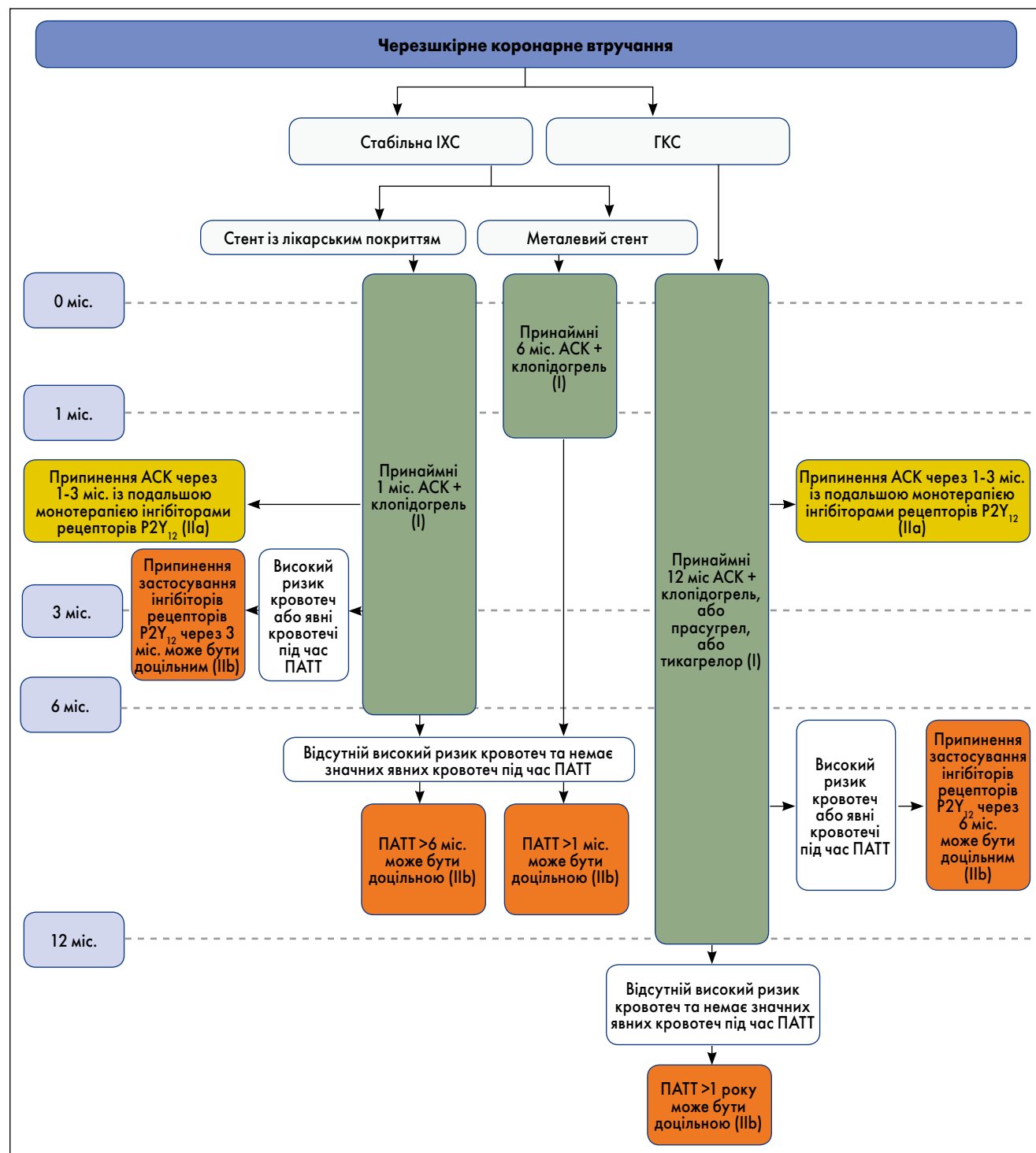


Рисунок. ПАТТ у пацієнтів, які перенесли ЧКВ

Як правильно призначати глюкокортикоїди при системних васкулітах?

Цьогоріч у травні в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Високоспеціалізована медична допомога в ревматології». У межах цього заходу з доповіддю щодо призначення лікування при системних васкулітах виступила старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к.мед.н. Олена Олексіївна Гарміш.

На думку спікерки, системні васкуліти сьогодні є вельми актуальною темою. Збільшення кількості тяжких проявів системного васкуліту зумовлене тим, що в умовах воєнного стану пацієнти часто не мають змоги своєчасно звернутися по медичну допомогу. Вони приходять до лікаря, коли вже наявний альвеолярний гемораж та ниркова недостатність, — стани, які потребують проведення діалізу та кисневої терапії.

Водночас новачки у рекомендаціях провідних ревматологічних організацій/товариств дозволяють поліпшити діагностику й лікування васкулітів для індукції ремісії та профілактики рецидивів.

Нові класифікаційні критерії від ACR та EULAR

У 2022 р. Американська колегія ревматологів (ACR) та Європейський альянс асоціацій ревматологів (EULAR) запропонували нові класифікаційні критерії для мікроскопічного поліангіту (МПА), гранулематозу з поліангіттом (ГПА) та еозинофільного гранулематозу з поліангіттом (ЕГПА) (Supriah et al., 2022; Grayson et al., 2022).

Ці критерії можна застосовувати в пацієнтів, у яких було діагностовано васкуліт малих або середніх судин, для диференціації одного типу васкуліту від іншого з метою визначення популяції у наукових дослідженнях.

Як відомо, для ГПА негативним критерієм є перинуклеарні ANCA, тоді як для МПА — цитоплазматичні ANCA.

Для МПА основними клінічними симптомами є ураження легень і нирок, а також позитивний тест на перинуклеарні ANCA (Supriah et al., 2022).

Своєю чергою позитивними клінічними критеріями ЕГПА є обструктивне захворювання повітряноносних шляхів, назальний поліпоз та множинний мононеврит, тоді як позитивними лабораторними та інструментальними показниками — рівень еозинофілів $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ та біопсія (екстраваскулярні еозинофільні запальні зміни).

Крім того, до негативних критеріїв відносять позитивний тест на цитоплазматичні ANCA або антитіла до протеїнази-3 (anti-PR3), а також гематурію (Supriah et al., 2022).

ANCA-васкуліти: як правильно визначити стадію захворювання?

Визначення активного та тяжкого захворювання є підставою для призначення терапії. Зокрема, активна патологія — це нові стійкі прогресувальні клінічні ознаки та/або симптоми, що пов'язані з ГПА, МПА або ЕГПА та не пов'язані з попереднім ураженням.

Інколи за активність хвороби можна помилково прийняти симптоми, асоційовані з попереднім пошкодженням, яке спричиняє дисфункцію органів. Ймовірно, у такому разі лікарі помилково підвищуватимуть дозу глюкокортикоїдів (ГК) та призначатимуть імуносупресанти. Тому визначення активного захворювання та відокремлення його від попереднього пошкодження є одним із ключових критеріїв ефективного лікування.

Тяжке захворювання являє собою васкуліт із проявами, що загрожують життю або органу. Наприклад, це можуть бути:

- альвеолярний крововилив;
- гломерулонефрит;
- васкуліт ЦНС;
- множинний мононеврит;

- ураження серця;
- мезентеріальна ішемія чи ішемія кінцівки/пальця.

Нетяжка патологія — це васкуліт без проявів, які загрожують життю або органам (приміром, риносинусит, астма, системні симптоми легкого ступеня, неускладнені шкірні захворювання, запальний артрит легкого ступеня). Своєю чергою ремісія — відсутність клінічних ознак або симптомів, пов'язаних із ГПА, МПА або ЕГПА, незважаючи на те, чи призначено, чи ні імуносупресивну терапію.

Рефрактерна патологія — це активна хвороба, що персистує, незважаючи на відповідний курс імуносупресивного лікування. Нарешті, релапс являє собою рецидив активного захворювання після періоду ремісії.

Призначення глюкокортикоїдів

За даними останніх досліджень, ГК є головними препаратами у лікуванні системних васкулітів, звісно, в комбінації з імуносупресантами (при ANCA-васкулітах ГК демонструють ліпші результати).

Відповідно до рекомендацій ACR, доцільним є наступне лікування:

1. Пульс-терапія ГК внутрішньовенно: метилпреднізолон у дозі 500–1000 мг/добу або еквівалент протягом 3–5 днів.
2. ГК у високих дозах *per os*: преднізолон по 1 мг/кг/добу (до 80 мг/добу) або еквівалент.

Натомість, згідно із настановою ACR 2021 р., на підставі даних доказової медицини, пацієнтам з активним тяжким ГПА/МПА для індукції ремісії умовно рекомендований режим знижених доз ГК порівняно із застосуванням стандартної дози ГК. Із цією метою, у разі нетяжкого активного ГПА, умовно рекомендовано розпочати лікування метотрексатом (МТТ) у поєднанні з ГК, а не лише ГК.

Для підтримання ремісії некласифікована позиція полягає у тому, що тривалість ад'ювантної терапії без ГК при ГПА/МПА має базуватися на клінічному стані пацієнта, а також враховувати співвідношення ефективності/безпеки.

Варто зауважити, що у клінічній практиці вельми рідкісними є випадки, коли спершу відміняють ГК, а не імуносупресанти.

При лікуванні уражень носоглотки, дихальних шляхів, інфільтратів доцільною є назальна терапія (антибіотики, лубриканти та ГК). На додаток, за даними доказової медицини, якщо пацієнт має ГПА та субглотковий та/або ендобронхіальні стенози, умовно рекомендоване призначення імуносупресантів замість поєднання із хірургічним втручанням та локальним введенням ГК.

ГК є ключовими препаратами для лікування гострої форми ANCA-васкулітів та індукції ремісії, оскільки дозволяють стабілізувати пацієнта та рятувати життя у короткостроковій перспективі.

Не можна відкладати призначення ГК за підозри на легеневу кровотечу або швидко прогресувальний гломерулонефрит.

Для підтримання ремісії більшість пацієнтів потребують застосування преднізолону в дозуванні ≤ 10 мг/добу протягом тривалого часу для запобігання розвитку незначних симптомів (наприклад, артралгії, утворенню кірочок у носі).

Адже вони можуть виникнути навіть при використанні циклофосфаміду (ЦИК), МТТ, азатіоприну (АЗА), мікофенолату мофетилу або ритуксимабу (РИТ).



О.О. Гарміш

У зоні особливої уваги: режим знижених доз

Головною новиною на сьогодні є вивчення режиму знижених доз, що ґрунтується на результатах рандомізованого дослідження PEXIVAS (Walsh et al., 2020).

Автори оцінювали ефективність плазмаферезу та двох схем пероральних ГК (зниженої та стандартної доз 0,5 і 1 мг/кг відповідно) при тяжкому ANCA-асоційованому васкуліті (n=704). Пацієнти отримували ЦИК або РИТ плюс пульс-терапію метилпреднізолоном. Основними кінцевими точками була термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) або смерть протягом семи років.

Так, за отриманими результатами дослідження, ефективність стандартного та зниженого дозових режимів виявилася зівставною. Загалом автори дійшли висновку, що серед пацієнтів із тяжким ANCA-асоційованим васкулітом застосування плазмаферезу не знижувало частоти летальних випадків або термінальної стадії ХХН, тоді як режим знижених доз ГК не був гіршим від стандартного щодо кінцевих точок. При цьому через один рік, як зазначають дослідники, було зафіксоване статистично достовірне зменшення кількості серйозних інфекцій у групі зниженого режиму дозування.

Отже, за ефективністю режим зниженого дозування не відрізняється від стандартного, але зменшує кількість серйозних інфекцій. Саме тому застосування знижених доз ГК для індукції ремісії при ГПА/МПА має бути стандартом лікування. Зменшена доза становить 0,5 мг/кг/добу після пульс-терапії метилпреднізолоном, при цьому знижені дози не означають низькі (10 мг/добу).

Згідно з рекомендаціями ACR (2021), у пацієнта вагою 50 кг при стандартному режимі на 1-му і 2-му тижнях доза становить 1 мг/кг, тобто 50 мг, на 3–4-му — 40 мг, на 5–6-му — 30 мг, на 7–8-му — 25 мг.

Натомість при режимі знижених доз на 1-му тижні такий хворий приймає 50 мг метилпреднізолону, на 2-му — 25 мг, на 3–4-му — 20 мг, на 5–6-му — 15 мг, на 7–8-му — 12,5 мг тощо.

Клінічні поради

Дотримання принципів режиму застосування ГК — запорука ефективності та безпеки терапії, а саме ранкове приймання таблетованих і парентеральних форм, включно із пульс-терапією.

При розподіленні дози на два рази 70% слід приймати у перший прийом. Не варто використовувати фторовані ГК (дексаметазон) та депо-форми для тривалого лікування.

Доцільними є призначення метилпреднізолону для уникання мінералокортикоїдної дії ГК, а також регулярна переоцінка (при кожному візиті) дозового режиму та своєчасне призначення хворобомодифікувальних препаратів (ХМП) із метою найшвидшого зниження дози.

Приклад ведення пацієнта із загостренням васкуліту

Пацієнт приймає метилпреднізолон (**Медрол**) у дозі 8 мг/добу базово. При загостренні або релапсі до 8 мг/добу Медролу необхідно додати 500-1000 мг/добу Солумедролу протягом трьох днів. Після цього слід продовжити терапію Медролом по 60-28 мг/добу зі зниженням дози.

Паралельно призначають ЦИК або РИТ. Для запобігання васкулярних некрозів доцільно додати препарати кальцію з вітаміном D та бісфосфонати. Крім того, варто здійснювати моніторинг артеріальної гіпертензії, рівня глюкози й ліпідів, а також своєчасно корегувати патологічні зміни.

Для індукції ремісії при ГПА краще використовувати РИТ, аніж ЦИК, оскільки він асоційований із меншою кількістю побічних реакцій. При цьому знижена доза краща за стандартну.

Підтримувати ремісію доцільно РИТ або будь-яким іншим імуносупресивним препаратом. За відсутності ремісії, так само як і при ревматоїдному артриті, РИТ замінюють на ЦИК, та навпаки.

У разі відсутності загострення стану лікування продовжують тим самим препаратом, як того потребують клінічний стан пацієнта, ступінь ураження та зручність застосування призначеної терапії.

При активному та нетяжкому МПА застосовують ГК + МТХ. Своєю чергою рекомендації з лікування при активному тяжкому ЕГПА передбачають призначення ГК у режимах пульс-терапії внутрішньовенно або високих доз перорально, а також ЦИК та РИТ.

Гігантоклітинний артеріїт: діагностика та лікування

Доцільно також зауважити, що з'явилися нові класифікаційні критерії для гігантоклітинного артеріїту (ГКА):

- обов'язкові — вік ≥ 50 років на момент встановлення діагнозу;
- додаткові — ранкова скутість плечей/шиї, стрімка втрата зору, переміжна кульгавість, тривалий головний

біль, який виник нещодавно, болючість скальпу, патологія при обстеженні скроневої артерії та ін.

Основними лабораторними критеріями є максимальна швидкість осідання еритроцитів ≥ 50 мм/год або максимальний С-реактивний білок ≥ 10 мг/л.

Інші лабораторні показники: позитивний результат біопсії або симптом гало при ультразвуковому дослідженні (УЗД), білатеральне ураження аксілярних артерій.

Рекомендації EULAR із візуалізації васкулітів великих судин включають проведення УЗД скроневої та підключичної артерії. УЗД, позитронно-емісійну (ПЕТ), магнітно-резонансну (МРТ) та/або комп'ютерну томографію (КТ) виконують із метою виявлення запалення судинної стінки та/або змін просвіту екстракраніальних артерій. Ангіографію не рекомендовано для діагностики ГКА та артеріїту Такаясу (Dejaocet et al., 2018).

ГК є першою ланкою терапії при ГКА та артеріїті Такаясу (EULAR, 2018). Якщо при ГКА ефекту немає, додатково призначають тоцилізумаб (ТОЦ), якщо відповідь при артеріїті Такаясу відсутня — призначають TNF-блокатори або ТОЦ.

За настановою Британського товариства ревматологів (BSR, 2020), типова схема призначення та зниження дози ГК при лікуванні ГКА передбачає застосування 40-60 мг *per os* преднізолону при активному захворюванні до нормалізації симптомів ГКА та маркерів гострої фази з метою індукції клінічної ремісії.

Дозу ГК зменшують на 10 мг кожні два тижні до 20 мг/добу через 4-8 тижнів після досягнення ремісії. В умовах клінічної ремісії при використанні ГК >10 та 20 мг/добу дозу знижують на 2,5 мг що 2-4 тижні.

У разі досягнення клінічної ремісії на ГК ≤ 10 мг/добу дозу зменшують на 1 мг один раз на 1-2 місяці. Якщо протягом зниження дози з'являються симптоми, що свідчать про рецидив, — дозу ГК корегують у бік підвищення.

Доцільним є застосування метилпреднізолону (препарату **Медрол**), зокрема, через можливість поділу на чотири частини.

Повторне виникнення головного болю у пацієнтів із ГКА може свідчити про ймовірний рецидив без ішемічних проявів. При цьому слід повернутися до попередньої дози преднізолону. За появи переміжної кульгавості, яка також може бути симптомом рецидиву з ішемічними проявами, слід призначати ГК по 40-60 мг *per os* з/без імуносупресантів.

Такі симптоми, як втрата ваги, лихоманка, нічна пітливість, анемія, стійке підвищення гострофазових показників, переміжна кульгавість нижніх кінцівок, біль у животі або спині тощо можуть свідчити про ГКА-асоційоване запалення аорти та її проксимальних гілок.

При цьому слід провести візуалізацію судин (МРТ, КТ, ПЕТ-КТ), а також вирішити питання про підвищення дози преднізолону та/або додавання імуносупресантів.

Підсумки

1. Опубліковано нові класифікаційні критерії васкулітів (ACR/EULAR, 2022).
2. Нові рекомендації з лікування ANCA-васкулітів надають перевагу зниженому режиму дозування ГК.
3. Доцільним є застосування препарату метилпреднізолон (**Медрол**), зокрема, завдяки можливості уникання мінералокортикоїдної дії ГК та зручності у корекції дози.
4. Індукція ремісії при тяжкому ANCA-васкуліті передбачає призначення ГК із РИТ або ЦИК.
5. Після встановлення діагнозу ГКА або артеріїту Такаясу одразу призначають ГК у дозі 40-60 мг/добу для індукції ремісії.
6. У разі рефрактерності або рецидиву ГКА, підвищення ризику ГК-залежних побічних явищ чи ускладнень показане призначення ТОЦ або МТХ як альтернативи.
7. Пацієнтам з артеріїтом Такаясу необхідно призначати небіологічні ХМП або біологічні препарати (ТОЦ чи TNF-інгібітори) у разі рецидиву або рефрактерності.

Підготувала **Олександра Демецька**



НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Хвороби серця спричиняють ранню дисфункцію мозку та підвищення рівня бета-амілоїду

Хвороби серця здатні безпосередньо викликати дисфункцію мозку на ранніх стадіях. Це може призвести до розвитку деменції та втричі збільшити кількість білка β -амілоїду, що відповідальний за розвиток хвороби Альцгеймера (ХА).

Результати нового дослідження вчених з Університету Шеффілда (Велика Британія) показали, що патології серця спричиняють «поломку» ключової функції мозку, яка пов'язує мозкову активність і кровотік. Отже, мозок отримує менше крові за такої ж активності. Це відбувається у пацієнтів з атеросклеротичними захворюваннями і є предиктором деменції. Дотепер було незрозуміло, як деякі форми судинної деменції можуть виникати за кілька років до появи атеросклерозу.

Дослідники виявили, що комбінація патологій серця і генетичної схильності до ХА втричі збільшує кількість β -амілоїду — білка, накопичення якого викликає ХА, а також підвищує рівень запального гена інтерлейкіну (ІЛ)-1 у мозку.

Доктор **Осман Шабір**, провідний автор дослідження з Інституту нейронауки та здорового життя Університету Шеффілда, зазначив, що ХА являє собою найпоширенішу форму деменції в усьому світі, а хвороби серця — основний фактор ризику як ХА, так і деменції. Нові висновки є ключем до подальшого розуміння зв'язку між патологіями серця та деменцією. Зокрема, було виявлено, що захворювання серця в середньому віці спричиняють порушення нейросудинного зв'язку — важливого механізму в мозку, який контролює кількість крові, що надходить до нейронів. Ця «поломка» означає, що мозок не отримує достатньо кисню, коли це необхідно, тож може призвести до виникнення деменції.

Команда дослідників отримала трирічний грант від Британського кардіологічного фонду для дослідження ліків від артрити, спрямованих на ген ІЛ-1, щоб з'ясувати його здатність усувати або зменшувати дисфункцію мозку, викликану хворобами серця.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Краща кардіореспіраторна фізична форма знижує ризик розвитку цукрового діабету

Результати наукової роботи фахівців із Саудівської Аравії свідчать про значний зворотний зв'язок між кардіореспіраторним фітнесом та вперше діагностованим цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Ретроспективне обсерваційне когортне дослідження включало 8722 особи без діагнозу ЦД, яким виконували клінічне навантажувальне тестування на біговій доріжці з квітня 2001 р. по грудень 2016 р. у Кардіологічному центрі короля Абдулазіза в Ер-Ріяді (Саудівська Аравія).

Середній вік учасників був 46 років, частка чоловіків становила дві третини, 30% мали артеріальну гіпертензію, 28% — гіперліпідемію, 5% — ішемічну хворобу серця, <1% — серцеву недостатність. Протягом спостереження тривалістю 5,2 року в 2280 суб'єктів (26%) розвинувся ЦД 2-го типу.

Рівень поширеності ЦД знижувався на 10% на кожну одиницю зростання вихідного рівня метаболічних еквівалентів навантаження, показника кардіореспіраторної підготовленості. Ця залежність між підвищеною кардіореспіраторною витривалістю та зменшенням захворюваності на ЦД не залежала від інших традиційних факторів ризику ЦД.

На думку дослідників, отримані дані доповнюють наявні докази переваг вищої загальної фізичної підготовки та припускають, що підтримання високого рівня кардіореспіраторної фізичної форми може допомогти запобігти розвитку ЦД 2-го типу.

Автори сподіваються, що їхні результати спонукають медичних працівників рекомендувати широкому загалу, а також людям із ЦД вести активний спосіб життя та покращувати свою фізичну форму.

За матеріалами www.medscape.com

Споживання оливкової олії пов'язане зі зниженням загальної смертності

В обсерваційному дослідженні за участю понад 90 тис. американських медичних працівників споживання навіть невеликої кількості оливкової олії було пов'язане зі зниженням рівня загальної летальності.

Порівняно з чоловіками та жінками, які рідко або ніколи не споживали оливкову олію (найменша кількість), ті, хто споживав більш ніж 0,5 столової ложки на день або більш як 7 г/добу (найбільша кількість), мали на 19% нижчий ризик смерті за 28-річний період спостереження, починаючи з середнього віку 56 років.

Окрім того, порівняно з особами із найменшим споживанням оливкової олії, у тих, хто вживав найбільшу її кількість, було зафіксовано на 19% нижчий рівень смертності від серцево-судинних захворювань, на 17% — від раку, на 29% — від нейродегенеративних патологій та на 18% — від дихальної недостатності.

Дослідники підрахували, що заміна 10 г маргарину, вершкового масла, майонезу або молочного жиру на таку саму кількість оливкової олії на 8-34% зменшує імовірність летальних випадків від різних причин.

Дослідники на чолі з докторкою **Мартою Гуаш-Ферре** із Гарвардської медичної школи (США) підсумували, що отримані результати підтверджують поточні дієтичні рекомендації щодо збільшення споживання оливкової олії та інших ненасичених рослинних олій замість інших жирів для покращення загального здоров'я і довголіття.

За матеріалами www.medscape.com

Ішемічна хвороба серця і синдром обструктивного апное сну

Продовження. Початок у № 6 (79), 2021 р.

СОАС і ПКВ

На сьогодні до кінця не встановлено, чи має СОАС шкідливий вплив на перебіг ІХС у хворих, яким проведено ПКВ. Хоча численні дослідження показали потужний зв'язок між СОАС і СС-подіями у загальній популяції, дані у пацієнтів, що перенесли ПКВ, обмежені [63]. Було висунуто припущення, що спричинені СОАС запалення (високий рівень С-реактивного білка як біомаркер запалення та предиктор СС-подій пов'язаний із гіршою реакцією на антитромбоцитарну терапію, яка може вплинути на подальші наслідки) й активація симпатичної системи, що здатна призводити до активації та агрегації тромбоцитів, можуть бути факторами тромбозу стента [38].

Згідно з наявними даними, серед 105 пацієнтів із гострим ІМ з елевациєю сегмента ST після ПКВ, які завершили дослідження, 42% мали тяжкий СОАС та 58% – нетяжкий СОАС (ІАГ <30 епізодів за 1 год). Частота серйозних несприятливих СС-подій була значно вищою в осіб із СОАС після 18-місячного спостереження (15,9 vs 3,3%; скорегований ВР 5,36; 95% ДІ 1,01-28,53; $p=0,049$) [57].

Подібні результати були отримані в дослідженні D. Yumino et al. [121]. 3-поміж пацієнтів із ГКС, яким провели ПКВ, СОАС було виявлено у 57%. Слід зауважити, що жодних відмінностей у вихідних демографічних показниках між хворими з/без СОАС не відзначалося, за винятком значно вищих рівнів високочутливого С-реактивного білка ($0,59 \pm 0,75$ vs $0,29 \pm 0,20$ мг/дл; $p=0,019$) в осіб із СОАС. Після середнього періоду спостереження, що становив 227 днів, частота серйозних несприятливих серцевих подій (серцевої смерті, повторного ІМ та реваскуляризації судин-мішеней) була значно вищою у пацієнтів із СОАС (23,5 vs 5,3%; $p=0,022$).

Багатофакторний аналіз показав, що СОАС був незалежним предиктором серйозних несприятливих серцевих подій (ВР 11,61; 95% ДІ 2,17-62,24; $p=0,004$). Повторна коронарографія через шість місяців дозволила встановити, що частота бінарного рестенозу була значною вищою в осіб із СОАС, ніж без нього (36,5 vs 15,4%, $p=0,026$). На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що СОАС – незалежний предиктор клінічних та ангіографічних результатів після ПКВ у хворих на ГКС. Необхідно зазначити, що у цьому дослідженні використовували металеві стенти [121].

У випробуванні типу «випадок/контроль» встановлено, що СОАС є незалежним ФР розвитку раннього тромбозу стента (ВШ 4,17; 95% ДІ 1,60-10,84; $p=0,003$). Після корегування за іншими ФР ВШ раннього тромбозу стента при СОАС залишалось значним і становило 17,00 (95% ДІ 2,33-124,19; $p=0,005$) [61]. За попередніми результатами дослідження the Sleep and Stent Study, поширеність СОАС було відзначено у 48,3% хворих (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год). Окрім того, більшої кількості хворих на СОАС проводили багатосудинне ПКВ порівняно з такими без СОАС (19,0 vs 11,6%; $p<0,004$) [63].

У проспективному когортному дослідженні Y. Zeng et al. при середньому спостереженні хворих після ГКС протягом одного року показано, що серйозні несприятливі цереброваскулярні та СС-події (МАССЕ), як-то СС-смерть, ІМ, інсульт, реваскуляризація або госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії чи СН, були значно частішими в осіб із СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) (ВР 1,68; 95% ДІ 1,04-2,72; $p=0,034$), ніж без нього (ІАГ <15 епізодів за 1 год). Неповна реваскуляризація корелювала із вищим ризиком розвитку МАССЕ у групі без СОАС (ВР 3,34; 95% ДІ 1,0-11,12; $p=0,05$). Пацієнти із СОАС та неповною реваскуляризацією мали у 5,1 рази більшу ймовірність МАССЕ порівняно з такими без СОАС та із повною реваскуляризацією ($p=0,007$). В осіб із СОАС і повною реваскуляризацією було зафіксовано подібний 1-річний ризик МАССЕ, як у групі без СОАС (ВР 1,10; 95% ДІ 0,515-2,349; $p=0,806$). Таким чином, пацієнти із ГКС, СОАС і неповною реваскуляризацією мали високий ризик розвитку МАССЕ. На відміну від цього, прогноз у хворих на ГКС та СОАС, але

із повною реваскуляризацією кращий і подібний до такого у пацієнтів без СОАС [123].

За даними випробування, що включало 1311 пацієнтів з ІХС (із них 70% з ГКС) після ПКВ, СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) діагностували у 45,3% випадків. Хворі на СОАС мали в 1,5 рази вищий ризик виникнення СС-подій при медіані спостереження 1,9 року [59]. Ці результати підтверджують дані аналізу п'ятьох досліджень, за якими СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год) в осіб, які перенесли ПКВ, підвищує ВР СС-подій (1,59; 95% ДІ 1,22-2,06) [125].

Згідно з результатами мультицентрового дослідження Sleep and Stent Study встановлено, що МАССЕ (СС-смертність, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт та непланова реваскуляризація) частіше розвивалися у пацієнтів із СОАС, ніж без нього (3-річна оцінка, 18,9 vs 14%; $p=0,001$). За допомогою мультиваріантного регресійного аналізу Кокса виявлено, що СОАС є незалежним предиктором МАССЕ у хворих на СОАС після ПКВ зі скорегованим ВР 1,57 (95% ДІ 1,10-2,24) та СС-смерті – 2,11 (95% ДІ 0,91-4,91) [59]. За даними L.P. Zhao et al., у пацієнтів після нетермінового АКШ СОАС був незалежно пов'язаний із майже у п'ять разів більшою ймовірністю непланових повторних госпіталізацій через СС-події при 6-місячному спостереженні [124].

Як засвідчили H. Glantz et al., у 63,7% хворих на ІХС, яким було проведено реваскуляризацію, спостерігався СОАС (ІАГ ≥ 15 епізодів за 1 год). Пацієнти із СОАС мали більшу поширеність ожиріння, АГ, ЦД та ФП, тоді як поточне куріння було частішим у групі без СОАС. Вік, чоловіча стать, ІМТ та денна сонливість згідно з оцінкою за шкалою сонливості Епворта (ESS), але не супутні захворювання, були незалежними предикторами СОАС [31].

Відповідно до результатів проспективного когортного дослідження, серед 529 хворих на ГКС, яким виконали коронарну ангіографію / ПКВ та полісомнографію із подальшим спостереженням протягом 32 місяців, 70,5% мали СОАС помірного та тяжкого ступеня (ІАГ > 15 епізодів за 1 год), а 29,5% складала контрольну групу (ІАГ ≤ 15 епізодів за 1 год). При порівнянні з контрольною групою у пацієнтів із помірним або тяжким СОАС відзначено:

- більшу поширеність АГ;
- вищий ІМТ;
- бали за шкалою SYNTAX та ESS;
- довшу тривалість госпіталізації.

При середній тривалості спостереження 30 місяців було встановлено, що помірний або тяжкий СОАС корелював із тяжкістю захворювання та асоціювався з гіршим довгостроковим прогнозом в осіб із ГКС; частота основних несприятливих СС-подій була вищою у пацієнтів із помірним або тяжким СОАС, ніж у контрольній групі (8,6 vs 3,2%, $p=0,028$). Після корегування базових факторів за допомогою регресійної моделі Кокса виявлено, що помірний та тяжкий СОАС був незалежним ФР довгострокових основних несприятливих СС-подій (ВР 1,618; 95% ДІ 1,069-3,869; $p=0,047$). Тож результати цього дослідження демонструють, що рання діагностика та лікування СОАС можуть покращити довгострокові результати у пацієнтів із ГКС [44].

Є дані, що терапія СРАР [38]:

- знижує рівень С-реактивного білка;
- зменшує активність симпатичної нервової системи;
- зменшує активацію та агрегацію тромбоцитів;
- знижує ризик нічних ішемічних подій і смертність після ПКВ.

Згідно з результатами випробування A. Cassar et al., хворі на СОАС після перенесеного ПКВ, які отримували лікування СРАР, мали статистично значуще зменшення серцевої смерті під час спостереження порівняно з тими, хто не отримував лікування: 3% (95% ДІ 0-6%) та 10% (95% ДІ 5-14%) відповідно через п'ять років ($p=0,027$). Також було виявлено тенденцію до зниження рівня смертності від усіх причин ($p=0,058$). Відмінностей щодо серйозних несприятливих серцевих подій (як-от тяжка стенокардія, ІМ, ПКВ, АКШ або смерть) та МАССЕ



Г.В. Мостбауер

між двома групами не зареєстровано ($p=0,91$ і $p=0,96$ відповідно). Таким чином, скринінг та лікування СОАС у пацієнтів з ІХС, які є кандидатами для ПКВ, може привести до зменшення смертності внаслідок ССЗ [16].

Таким чином, на сьогодні доступні попередні докази того, що СОАС може спричинити несприятливі СС-наслідки після ПКВ. Однак наявні дані були отримані у невеликих одноцентрових дослідженнях [63].

Діагностика

Діагностика СОАС базується на ретельному збиранні анамнезу та даних фізикального огляду для виявлення ознак і симптомів цього захворювання [80]. З метою скринінгу СОАС застосовують низку опитувальників, як-то шкала ESS, берлінська анкета (зокрема модифікована), STOP, STOP-BANG, OSA50, клінічна оцінка сну (SACS), контрольний чек-лист Американського товариства анестезіологів (ASA) тощо [88]. Золотим стандартом діагностики СОАС є нічна полісомнографія [47].

Критерії пацієнтів із високим ризиком розвитку СОАС, які потребують обстеження на наявність СОАС

- Ожиріння (ІМТ > 35 кг/м²)
- Застійна СН
- ФП
- Лікування рефрактерної гіпертензії
- ЦД 2-го типу
- Аритмії вночі
- Інсульт
- Легенева гіпертензія
- Водії високого ризику
- Передопераційна підготовка до баріатричної хірургії

Примітка: Адаптовано за L.J. Epstein et al., 2009.

Згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну ((ICSD-3), за даними полісомнографії діагноз СОАС повинен відповідати таким критеріям [96]:

1. ≥ 5 переважно обструктивних респіраторних подій за годину сну і принаймні одне з наступного:

- денна сонливість, неякісний сон, втома або безсоння;
- пацієнт прокидається із відчуттям затримки дихання, дефіциту повітря або задишки;
- спостерігається гучне хрюпіння / переривчасте дихання уві сні, чи обидва *або*
- асоційовані медичні чи психіатричні розлади (наприклад, АГ, інсульт, когнітивні порушення, зміни настрою, ІХС, застійна СН, ФП або ЦД 2-го типу).

2. ≥ 15 переважно обструктивних респіраторних подій за годину сну відповідають критеріям СОАС, навіть за відсутності супутніх симптомів або розладів.

Лікування СОАС

При СОАС застосовують такі методи лікування [33]:

1. Неінвазивна вентиляція із позитивним тиском: СРАР, АРАР (автотитруючий постійний позитивний тиск у дихальних шляхах), ВіРАР (дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах).
2. Вправи для ротоглотки.
3. Апарати для просування нижньої щелепи.

4. Хірургія:
- хірургія носа — для покращення ефективності CPAP;
 - малоінвазивна: радіочастотна хірургія (м’яке піднебіння, основа язика), імпланти м’якого піднебіння;
 - інвазивна: увулопалатофарингопластика, фіксація кореня язика та зниження його висоти, позиціонування нижньої щелепи;
 - трахеостомія.
5. Зменшення маси тіла:
- модифікація способу життя;
 - баріатрична хірургія.
6. Відмова від седативних препаратів.

CPAP-терапія

Найефективнішим методом лікування СОАС є неінвазивна допоміжна вентиляція легень під позитивним тиском за допомогою апаратів для проведення CPAP-терапії [20]. Пацієнтам із синдромом перехресту рекомендовано BiPAP-терапію, доставку вищого IPAP (позитивного тиску в дихальних шляхах протягом вдиху) та нижчого EPAP (позитивного тиску в дихальних шляхах протягом видиху) в дихальні шляхи пацієнта [79].

За даними досліджень, CPAP-терапія знижує ІАГ, денну сонливість, покращує якість життя хворих, когнітивні функції, знижує ризик інсульту та АГ [73, 92, 114]. Також доступні докази, що лікування CPAP поліпшує сурогатні СС-кінцеві точки, такі як АТ й інсулінорезистентність [39, 71].

Вплив CPAP-терапії на серцево-судинні події та ІХС

CPAP рекомендований для пацієнтів із симптомами СОАС. Проте в обсерваційних і рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) було отримано

неоднозначні та суперечливі результати CPAP-терапії щодо зменшення СС-подій в осіб зі встановленою ІХС [16, 29, 39, 77, 84, 116]. У деяких роботах продемонстровано позитивний ефект лікування СОАС на СС-події [16, 23, 36, 69, 70, 77], в інших — відсутність сприятливого впливу [8, 73, 74, 76, 119].

Метааналіз 10 РКД, проведений J. Yu et al., не показав зв’язку між терапією PAP та серйозними СС-подіями (BP 0,77; 95% ДІ 0,53-1,13; p=0,19) [119]. R. Mehra et al. встановили, що, незважаючи на високу поширеність розладів дихання під час сну в осіб із ГКС, їх наявність не впливала на повторну госпіталізацію через шість місяців. Факторами, що були причинами повторної госпіталізації через один місяць, були вік та ЦД [76].

У деяких дослідженнях, в яких оцінювали несприятливі СС-події, не спостерігалось значної користі CPAP у пацієнтів із СОАС [8, 73, 84]. Крім того, декілька метааналізів рандомізованих випробувань також не виявили впливу CPAP-терапії на основні цереброваскулярні та СС-події (як-то СС-смерть або від усіх причин, ІМ, інсульт, повторна реваскуляризація чи госпіталізація із приводу СН) у хворих на СОАС із/без ССЗ [2, 119]. Проте у дослідження були включені різні когорті пацієнтів: від загальної популяції до осіб із тяжкою ІХС (наприклад, ІМ), що робить неможливим дійти остаточних висновків [112].

За даними метааналізу 4 РКД (n=3780), застосування CPAP не корелювало зі зниженням ризику серйозних СС-подій (BP 0,94; 95% ДІ 0,78-1,15; p=0,93, I²=0%) порівняно із лише медикаментозним лікуванням, за винятком підгрупи хворих, які отримували CPAP-терапію >4 год (BP 0,70; 95% ДІ 0,52-0,94; p=0,02, I²=0%). Крім того, не було зафіксоване зниження ризику серцевої

смерті, ІМ, стенокардії, інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Аналіз підгрупи хворих із дотриманням CPAP показав, що застосування даної терапії не пов’язане зі зменшенням імовірності СН (BP 0,91; 95% ДІ 0,50-1,66; p<0,55, I²=0%) [2].

Інший метааналіз 10 РКД показав, що результати використання CPAP не відрізнялися від таких при стандартному лікуванні або фіктивному позитивному тиску в дихальних шляхах щодо впливу на СС-події чи смертність [83].

Результати РКД Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE) за участю 2717 осіб зі встановленими ІХС або цереброваскулярними захворюваннями та помірним/тяжким СОАС (медіана спостереження — 3,7 року) продемонстрували, що CPAP-терапія не приводить до значного зниження первинної кінцевої точки, як-то СС-смерть, ІМ, інсульт, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії, СН або ТІА (BP 1,10; 95% ДІ 0,91-1,32; p=0,34). Серед вторинних кінцевих точок лікування CPAP асоціювалося зі значним зменшенням хропіння та денної сонливості, покращенням якості життя, настрою і меншою кількістю вихідних днів через поганий стан здоров’я. Необхідно зазначити, що середній ІАГ зменшився із 29 подій на 1 год на початковому рівні до 3,7 [73]. Однак середня тривалість застосування CPAP становила лише 3,3 год на ніч, яка може бути недостатньою для попередження розвитку СС-подій.

У РКД RICCADSA за участю осіб із СОАС, ІХС та проведеною реваскуляризацією істотної різниці між групами, що отримували та не отримували CPAP-терапію, у первинних кінцевих точках (повторна реваскуляризація, ІМ, інсульт або СС-смерть) не виявлено. Проте корегований аналіз під час лікування показав значне зниження СС-ризиків серед тих, хто застосовував CPAP-терапію протягом ≥4 год порівняно із <4 год на ніч або не отримував лікування (BP 0,29; 95% ДІ 0,10-0,86; p=0,026) [84]. Однак через невелику кількість хворих (n=224), включених у дослідження, ці результати слід інтерпретувати з обережністю. Крім того, залучені пацієнти мали різні профілі ризику, зокрема щодо проведення ПКВ чи АКШ.

Проте є дані, що лікування CPAP знижує ризик фатальних і нефатальних СС-подій [36, 69]. Пацієнти із нелікованим тяжким СОАС мали вищу частоту фатальних (1,06 на 100 людино-років) і нефатальних СС-подій (2,13 на 100 людино-років) порівняно з нелікованими хворими на легкий/помірний СОАС (0,55, p=0,02 і 0,89, p<0,0001), особами зі звичайним хропінням (0,34, p=0,0006 і 0,58, p<0,0001) та пацієнтами, які отримували лікування CPAP (0,35, p=0,0008 і 0,64, p<0,0001), і здоровими учасниками (0,3, p=0,0012 і 0,45, p<0,0001). Після корегування даних багатофакторний аналіз показав, що нелікований тяжкий СОАС значно збільшує імовірність фатальних (ВШ 2,87; 95% ДІ 1,17-7,51) і нефатальних СС-подій (3,17; 95% ДІ 1,12-7,51) порівняно зі здоровою популяцією. Фатальні події визначали як смерть від ІМ або інсульту, а нефатальні включали розвиток нефатального ІМ, інсульту та гострої коронарної недостатності, які потребували виконання АКШ або ПКВ [69].

Систематичний огляд та метааналіз 9 випробувань продемонстрував, що лікування CPAP було пов’язане зі значно нижчим ризиком основних несприятливих СС-подій в шістьох обсерваційних дослідженнях (BP 0,61; 95% ДІ 0,39-0,94; p=0,02), але ці дані не були отримані у 2 РКД (BP 0,57; 95% ДІ 0,32-1,02; p=0,06). Аналогічно, CPAP-терапія значно зменшувала ймовірність смерті від усіх причин (4 обсерваційних дослідження) та СС-смерті (3 обсерваційних дослідження), але ці дані також не були підтверджені в РКД [112].

Сприятливий вплив CPAP-терапії на ІХС, ймовірно, пов’язаний із нівелюванням негативних вищеописаних патофізіологічних механізмів СОАС. Так, за даними досліджень було показано [36]:

- поліпшення ендотеліальної дисфункції;
- зменшення запалення;
- зменшення згортання крові;
- зниження дисфункції тромбоцитів і товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії.

При використанні гібридної позитронно-емісійної/магнітно-резонансної томографії (ПЕТ/МРТ) з 18F-FDG для оцінки запалення атеросклеротичних бляшок сонних артерій і аорти у пацієнтів із СОАС до та після лікування CPAP було виявлено, що ця терапія сприяла зменшенню запалення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях і аорті, порівнянному із таким на тлі терапії статинами у хворих без СОАС [52].

У таблиці 4 наведено результати досліджень, у яких вивчали вплив лікування CPAP на ССЗ, зокрема ІХС.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Застосування CPAP у пацієнтів з ІХС та СОАС може запобігти розвитку подальших СС-подій.

Однак це було продемонстровано лише в обсерваційних дослідженнях, але не в РКД [112].

Так, у рандомізованих випробуваннях не було показано явної переваги терапії позитивним тиском у верхніх дихальних шляхах (PAP) щодо тяжких СС-подій [107]. Хоча PAP-терапія є дієвою для зменшення симптомів СОАС, результати деяких рандомізованих досліджень не підтверджують її ефективності щодо зниження ризику несприятливих СС-подій у пацієнтів із СОАС.

Слід відзначити кілька потенційних обмежень щодо наявних доказів [7]. По-перше, була поширеною неоптимальна прихильність до лікування PAP із медіаною <4 год/ніч за даними 6 із 10 РКД, включених до метааналізу [119]. У SAVE, найбільшому із цих досліджень, середня тривалість CPAP-терапії становила 3,3 год на ніч, і менше половини хворих (42%) у групі CPAP досягли хорошого комплаєнсу (≥4 год використання CPAP на ніч) [73]. Метааналіз J. Yu et al. показав, що в 4 РКД, у яких було досягнуто прихильності до PAP-терапії в середньому >4 год/ніч, остання була пов'язана зі значно нижчим ризиком несприятливих СС-подій (BP 0,58; 95% ДІ 0,34-0,99) [119].

Однак значення цього висновку не встановлене, з огляду на відсутність подібної асоціації в аналізі підгруп пацієнтів усіх 10 РКД зі сприятливим дотриманням

PAP-терапії з використанням метарегресійного аналізу, можливу плутанину через нерандомізовані відмінності між прихильними та неприхильними хворими, а також обмеження результатів після спеціального підгрупового аналізу.

По-друге, особи із тяжкими симптомами СОАС (за шкалою ESS >10 балів) були виключені з кількох рандомізованих випробувань. Деякі автори припустили, що переваги PAP-терапії щодо запобігання розвитку несприятливих СС-наслідків можуть бути обмежені цими хворими.

По-третє, в усіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні SAVE, був діагностований СОАС за допомогою домашнього тесту на апное сну (HSAT), незважаючи на рекомендації використовувати полісомнографію для осіб зі встановленими патологіями серця чи легень.

Хоча вищевказані обмеження можуть бути корисними темами для майбутніх досліджень, на даний час наявні докази не підтверджують використання PAP-терапії саме з метою зниження ризику подальших СС-подій [7]. Тому залишається невизначеним, чи CPAP-лікування СОАС покращує результати після гострого ІМ [54].

Значення CPAP-терапії як вторинної профілактики при ІХС потребує подальшого дослідження. На думку X. Wang et al., у сучасну епоху із широким використанням ефективних засобів, що знижують рівень ліпідів і АТ, антиромбоцитарних препаратів та елютинг-стеннів, лікування СОАС за допомогою CPAP-терапії може не мати додаткових значних переваг у пацієнтів з ІХС.

Однак, враховуючи значну поширеність СОАС у хворих на ІХС і вплив на СС-ризик, необхідно звертати велику увагу на своєчасну діагностику цього синдрому. Збільшення прихильності до CPAP-терапії або нових методів лікування може привести до кращих СС-наслідків [112].

Висновки

Насамкінець доцільно зауважити, що вплив СОАС на ІХС, особливо ГКС, полягає в наступному [36]:

1. *Час розвитку ішемії міокарда.* Виникнення ішемії міокарда частіше відзначалося вночі. Розвиток гострого ІМ та РСС корелює із часом піку епізодів апное/гіпопное та/або десатурації у пацієнтів із СОАС.

2. *Смертність та рівень рестенозу.* За даними досліджень, у яких спостерігали за хворими на ГКС після ПКВ, наявність СОАС була незалежним предиктором серйозних несприятливих серцевих подій, смертності та підвищення частоти рестенозу.

3. *Мікро- та макросудинна перфузія.* У пацієнтів із СОАС виявлено значне сповільнення відновлення ФВ ЛШ, порушення регіонарної скоротливості стінок ЛШ і перфузії міокарда.

Таким чином, у хворих на ІХС спостерігається висока поширеність СОАС, який чинить несприятливий вплив на перебіг та погіршує прогноз таких хворих. Тому рання діагностика СОАС є надзвичайно важливою для зниження тягаря ССЗ, зокрема ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Українські лікарі провели успішну симультанну трансплантацію серця та нирки

Торік у листопаді в Інституті серця МОЗ України вітчизняні лікарі провели ще одну трансплантацію серця. При цьому вперше в Україні відбулася симультанна трансплантація (двох органів одночасно), у процесі якої 52-річний киянин, який останні 16 років перебував на гемодіалізі, отримав серце та нирку.

Операція пройшла успішно завдяки неймовірній праці двох команд: лікарів з Інституту серця на чолі з **Борисом Михайловичем Тодуровим** та **Владислава Пилиповича Закордонця** з колегами із Київського міського центру нефрології та діалізу.

Лікарі медичного центру «Добробут» зробили все можливе для порятунку пацієнта, який став донором. Киянин був доставлений з інсультом у реанімацію каретою швидкої допомоги. Боротьба за його життя тривала майже дві доби, але подолати критичні наслідки захворювання не було можливим. Після констатації смерті головного мозку родичі померлого дали згоду на пожертву анатомічних матеріалів для порятунку інших життів.

Після складання акта констатації смерті головного мозку та проведення обстежень на можливість донорства трансплант-координаторка медичного центру «Добробут» внесла належну інформацію до Єдиної державної інформаційної системи трансплантації органів і тканин, яка автоматично зіставила пари донор – реципієнт.

Відповідно до зіставлених пар, участь в експлантації взяли бригади трансплантологів Інституту серця МОЗ України, клінічної лікарні «Феофанія», Київського міського центру нефрології та діалізу й Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова.

Окрему подяку слід висловити медичній мережі «Добробут» за те, що швидко повідомили про потенційного донора президентові Асоціації анестезіологів України **Сергію Олександровичу Дуброву**, який взяв участь у роботі консиліуму з констатації смерті мозку, а також співробітникам СДУ «Український центр трансплант-координації» за супровід та методичну допомогу.

За матеріалами www.heart.kyiv.ua

Свиняче серце успішно пересадили людині

Генетично модифіковане серце свині було успішно трансплантоване 57-річному чоловіку, який не мав інших варіантів лікування. Як зазначили представники Медичного центру Університету Меріленду в Балтиморі (США), ця трансплантація органів вперше продемонструвала, що генетично модифіковане серце тварини може функціонувати як серце людини без негайного відторгнення організмом.

У свині (донора пересащеного серця), було знешкоджено три гени, пов'язані з антиілоопосередкованим відторгненням, натомість шість людських генів, асоційованих з імунним прийняттям органа, були вставлені у геном свині. Ще один додатковий ген у свині-донора був видалений, щоб запобігти надмірному росту тканини серця свині, що загалом склало 10 унікальних змін генів.

Окрім стандартних імунодепресантів, також був використаний експериментальний препарат проти відторгнення, який розробила біофармацевтична компанія Kiniksa Pharmaceuticals.

Пацієнтові, жителю Меріленду Девіду Беннету, була потрібна механічна підтримка кровообігу, щоб залишитися живим, але йому відмовили у стандартній трансплантації серця. Він не мав права на імплантований шлуночковий допоміжний пристрій через шлуночкові аритмії.

Надалі за Беннетом ретельно спостерігатимуть, щоб визначити, чи дає трансплантація рятівні переваги. Як зауважив д.мед.н., хірург **Бартлі П. Гріффіт**, який провів операцію, звісно, даний випадок потребує пильної уваги й контролю, але він та колеги налаштовані на те, що ця перша у світі операція надасть нові можливості й надію для пацієнтів у майбутньому.

За матеріалами www.medscape.com

Хороші новини про алкоголь та «синдром святкового серця»

Як відомо, надмірне вживання алкоголю асоційоване із фібриляцією передсердь в осіб без захворювань серцево-судинної системи – явищем, відомим як «синдром святкового серця». Проте результати великого когортного дослідження показали, що воно не поширюється на фібриляцію шлуночків.

Вчених з Університету Аделаїди (Австралія) використали дані британського біобанку, щоб охарактеризувати зв'язок між загальним споживанням алкоголю та його кількістю в конкретних напоях за повідомленнями понад 408 тис. учасників, а також між шлуночковою аритмією і раптовою серцевою смертю (РСС). Середній період спостереження становив 11,5 років. Загалом було зафіксовано 1733 випадки шлуночкової аритмії та 2044 – РСС.

Результати дослідження продемонстрували, що після корегування за кількома вихідними характеристиками не було виявлено чіткого зв'язку між загальним споживанням алкоголю та шлуночковою аритмією. Хоча споживання великої кількості спиртних напоїв асоціювалося із підвищеним ризиком шлуночкової аритмії, жодних інших значних кореляцій не спостерігалось.

Між загальним споживанням алкоголю та РСС мала місце U-подібна асоціація, тому споживання менш ніж 26 порцій (1 порція – 8 г алкоголю) на тиждень було пов'язане з найнижчим ризиком. Вживання більшої кількості пива, сидру і спиртних напоїв потенційно корелювало зі збільшенням імовірності РСС, тоді як червоного та білого вина – зі зменшенням.

Як вважає провідний автор дослідження **Крістофер Вонг**, хоча є переконливі докази того, що будь-яка кількість алкоголю підвищує ризик фібриляції передсердь, існує дуже мало даних щодо зв'язку алкоголю зі шлуночковою аритмією. Тож на основі отриманих результатів можна дійти висновку, що чіткої кореляції між вживанням алкоголю та збільшенням імовірності розвитку шлуночкової аритмії немає.

На думку дослідників, не існує адекватного механістичного пояснення щодо різного впливу алкоголю на передсердні та шлуночкові аритмії. К. Вонг додав, що зазначене може бути балансом двох абсолютно різних механізмів, і отримані результати мають спонукати до подальшого вивчення цього питання. Взаємозв'язку між алкоголем та РСС виявлено не було. Ймовірною причиною цього є те, що термін «раптова серцева смерть» іноді не є точною оцінкою причини летальності, й частина таких випадків може не мати серцевої причини.

Результати щодо вживання алкоголю та РСС підтверджують дані попередніх спостережних досліджень. Це спонукає вчених вважати, що легке вживання спиртних напоїв може знизити ризик РСС, тоді як надмірне захоплення алкоголем підвищує його.

За матеріалами www.medscape.com

«Спливаючі» електронні датчики можуть виявляти неправильну поведінку окремих серцевих клітин

Інженери Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (США) розробили новий потужний інструмент, який безпосередньо вимірює рух і швидкість електричних сигналів усередині серцевих клітин. Вони використовували крихітні «спливаючі» датчики (pop-up), які проникають у клітини, не пошкоджуючи їх.

Вивчення того, як електричний сигнал поширюється між різними клітинами, важливе для розуміння механізмів їх функціонування та діагностики захворювань. Отже, пристрій можна використовувати для отримання детальнішої інформації про патологію серця. Наприклад, нерівномірність електричного сигналу може бути ознакою аритмії. Якщо сигнал не може правильно поширюватися від однієї частини серця до іншої, це означає, що частина органа не здатна прийняти сигнал, а отже – повноцінно скорочуватися.

Пристрій складається із тривимірного масиву мікроскопічних польових транзисторів, які мають форму загострених наконечників, що проникають крізь клітинні мембрани, не ушкоджуючи їх. Вони є досить чутливими, щоб виявляти електричні сигнали (навіть дуже слабкі) безпосередньо всередині клітин. Щоб не сприйматися як стороння речовина та залишатися всередині клітин протягом тривалого часу, польові транзистори покривають фосфоліпідним біслом. Команда спочатку виготовила польові транзистори у вигляді двовірних форм, а потім прикріпила окремі їх точки до попередньо розтягнутого листа еластомеру. Після цього дослідники послабили лист еластомеру, внаслідок чого пристрій зігнувся, а польові транзистори склалися у тривимірну структуру, що дозволило їм проникати всередину клітин. За словами розробників, це як «спливаюча» книга – вона починається як 2D-структура, а з силою стискання спливає на деяких ділянках і стає 3D-структурою.

Як зазначив **Шен Сюй**, професор наноінженерії Каліфорнійського Університету в Сан-Дієго (США), за допомогою цього пристрою з'явилася нагода збільшувати масштаб до клітинного рівня та отримувати зображення того, що відбувається в серці, з дуже високою роздільною здатністю. Можна побачити, які клітини працюють зі збоями, які ділянки не синхронізовані з іншими, і точно визначити, де сигнал слабкий.

На думку розробників, цю інформацію може бути використано для постановки більш точних діагнозів. Пристрій також буде корисним для вивчення електричної активності всередині нейронів, – цей напрям команда планує розробляти в майбутньому.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Ранній початок застосування емпагліфозину демонструє ефективність у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю

Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) – відносні новачки серед препаратів першої лінії для лікування хронічної серцевої недостатності (СН) – цілком можуть досягти такого ж статусу в пацієнтів, госпіталізованих із гострою СН. Про це свідчать результати дослідження EMPULSE, які було представлено на наукових сесіях Американської асоціації серця (АНА) торік у листопаді.

У дослідженні EMPULSE 530 пацієнтів із гострою СН було рандомізовано 1:1 у групи емпагліфозину в дозі 10 мг або плацебо після стабілізації в умовах лікарні (в середньому три доби). Після цього за ними спостерігали протягом 90 днів для визначення первинної комбінованої кінцевої точки (часу до смерті, нападів СН, їх частоти тощо). Первинний результат оцінювали як стратифіковане відношення шансів (ВШ) при порівнянні між групами.

Дещо менше половини пацієнтів у випробуванні страждали на цукровий діабет, більш як три чверті – на артеріальну гіпертензію, дві третини мали ваду клапанів серця. Приблизно дві третини хворих мали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤40%, при цьому в 29% пацієнтів із групи емпагліфозину та 35% – плацебо було відзначено ФВ ЛШ >40%. В обох групах третина хворих була госпіталізована із GCH de novo.

Що стосується первинної комбінованої кінцевої точки, пацієнти групи емпагліфозину мали на 36% більше шансів отримати клінічний ефект у перші 90 днів (стратифіковане ВШ 1,36). У кількісному вираженні рівень смертності та випадків СН у групах інгібітора НЗКТГ-2 і плацебо становив 4,2 vs 8,3% та 10,6 vs 14,7% відповідно. Поліпшення якості життя було ключовим фактором розбіжностей у первинній кінцевій точці: середня різниця із поправкою на плацебо через 90 днів становила 4,5 бали на користь емпагліфозину.

Переваги застосування емпагліфозину на дуже ранньому гострому етапі захворювання включали кращу виживаність, меншу кількість госпіталізацій і підвищення якості життя пацієнтів. Хворі зазнали поліпшення незалежно від типу СН та наявності цукрового діабету.

Що стосується безпеки, частота серйозних та будь-яких небажаних явищ була вищою у групі плацебо. Гостра ниркова недостатність виникла у 7,7% пацієнтів на інгібіторі НЗКТГ-2 порівняно із 12,1% групи плацебо. Про випадки кетоацидозу не повідомлялося.

На думку експертів, отримані результати потребують підтвердження у більш масштабному дослідженні. Проте вони доповнюють інші нові дані щодо доцільності раннього початку застосування інгібіторів НЗКТГ-2.

За матеріалами www.tctmd.com

Ацетилсаліцилова кислота пов'язана із підвищеним ризиком серцевої недостатності

За результатами нещодавнього дослідження, використання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) асоційоване з підвищенням імовірності серцевої недостатності (СН) на 26% у людей, які мають хоча б один фактор ризику розвитку цього патологічного стану (як-то куріння, ожиріння, високий рівень артеріального тиску та холестерину, цукровий діабет і серцево-судинні захворювання).

Як зауважив один з авторів дослідження, доктор **Блерім Муджадж** з Університету Фрайбурга (Німеччина), це перше дослідження, у якому було виявлено, що серед пацієнтів, які мають хоча б один чинник ризику СН та приймають АСК, імовірність подальшого її розвитку є вищою, ніж у тих, хто не приймає зазначені ліки.

До аналізу було включено 30 827 мешканців Західної Європи та США із ризиком розвитку СН, яких було залучено до дослідження HOMAGE. Учасники були віком ≥40 років (середній вік – 67 років, 34% жінок) та не страждали на СН на вихідному рівні. При зарахуванні реєструвалося вживання або невживання АСК. Від початку АСК приймали 7698 учасників (25%).

За 5,3 року спостереження у 1330 учасників розвинулася СН. Приймання АСК було незалежно пов'язане із підвищенням ризику нового діагнозу СН на 26%.

Щоб перевірити узгодженість результатів, дослідники повторили аналіз після зіставлення даних осіб, які приймали та не приймали АСК, за факторами ризику СН. Було виявлено, що АСК також корелювала із підвищеним ризиком на 26% вперше встановленого діагнозу СН.

Для подальшої перевірки результатів був проведений ще один аналіз після виключення пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі. У 22 690 учасників (74%), які не страждали на серцево-судинні патології, застосування АСК асоціювалося із підвищенням ризику СН на 27%.

На думку дослідників, для перевірки цих результатів необхідні масштабні багатонаціональні рандомізовані дослідження за участю дорослих із ризиком СН. Але поки що АСК слід призначати з обережністю особам із СН або факторами ризику розвитку цього клінічного стану.

За матеріалами www.worldpharmanews.com

Отримано нові докази позитивного впливу жирних кислот омега-3 на атеросклероз

Серцево-судинні захворювання є однією з найпоширеніших причин смерті у всьому світі та серйозною проблемою громадського здоров'я. Атеросклероз пов'язаний із хронічним запаленням у кровоносних судинах. Запалення зазвичай контролюється резолвінами – класом сполук, що подають сигнали зупинки, «вимикають» запалення та стимулюють загоєння і відновлення тканин. Резолвіни утворюються з жирних кислот омега-3, зв'язуються з рецептором під назвою GPR32 та активують його.

За даними нового дослідження вчених із Каролінського інституту (Швеція), активований рецептор GPR32 відіграє життєво важливу роль у запобіганні запаленню в кровоносних судинах та зменшенні атеросклерозу. Це відкриття може сприяти розробці нової стратегії лікування та профілактики серцево-судинних захворювань із використанням жирних кислот омега-3.

Науковці виявили, що передача сигналів через рецептор активно зупиняє запалення в атеросклеротичних кровоносних судинах і стимулює загоєння. Дослідники вивчили атеросклеротичні бляшки і створили нову експериментальну модель із надмірно експресованим рецептором GPR32. Він протидіяв атеросклерозу та запаленню у кровоносних судинах, а резолвіни, які активують GPR32, посилювали ефект.

Як зазначає **Хільдур Арнардоттір**, доцент кафедри медицини Каролінського інституту (США) та один із дослідників, було показано, що функціонування рецептора GPR32 знижується при атеросклерозі, що, своєю чергою, вказує на порушення природних процесів відновлення організму. Ці дані можуть відкрити шлях для абсолютно нових стратегій лікування та запобігання атеросклерозу шляхом зупинки запалення у кровоносних судинах, а також активації процесів відновлення організму, наприклад, за допомогою жирних кислот омега-3.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Персоналізована кардіологічна реабілітація збільшує виживання хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду

Серцева недостатність (СН) є однією із глобальних пандемій, що зачіпає щонайменше 26 млн осіб у всьому світі, до того ж її поширеність зростає. Виживання при СН залишається гіршим, ніж при раку простати, кишечника та грудей.

Попередні дослідження показали, що мультимодальні багатопрофільні програми кардіологічної реабілітації безпечні та покращують переносимість фізичних навантажень і якість життя хворих, але не продемонстрували значного й послідовного зниження смертності.

У нове обсерваційне дослідження було включено 470 пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (< 50%), які отримували лікування від епізоду симптоматичної СН у будь-якій лікарні в межах місцевого округу охорони здоров'я Південно-Західного Сіднею (Австралія).

Міждисциплінарне втручання, проведене медсестрою-фахівцем із СН, включало: регулярні відвідування вдома, зокрема фізикальне обстеження, оцінку рідинного статусу та огляд ліків; послідовне навчання дотримання режиму приймання ліків, управління побічними ефектами; дієтичні консультації та навчання, включно з відвідуванням дієтолога вдома; фізичні вправи, виконувані під наглядом та адаптовані до індивідуальних потреб пацієнта.

Дослідники вивчали смертність від усіх причин, частоту оптимальної медикamentозної терапії, випадки госпіталізації з приводу СН та загальну тривалість перебування у лікарні.

Загалом участь у персоналізованій багатопрофільній програмі допомоги при СН вдома була пов'язана зі значним зниженням смертності від усіх причин за середнього терміну спостереження 2,6 року. Водночас дослідження мало обмеження: при включенні була відсутня рандомізація, і воно було ретроспективним.

За матеріалами www.medscape.com

ПІДБЕРИ КЛЮЧ ДО ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

**БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ДОВЕДЕНА**

НАЙБІЛЬШИЙ ВИБІР КОМБІНАЦІЙ З ВАЛСАРТАНОМ ВІД ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИКА¹

АДЕНІЗ

валсартан

АДЕНІЗ-Нвалсартан/
гідрохлоротіазид**АДЕНІЗ-АМ**валсартан/
амлодипін**АДЕНІЗ-ТРІО**валсартан/амлодипін/
гідрохлоротіазид**Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів АДЕНІЗ, АДЕНІЗ-Н, АДЕНІЗ-АМ, АДЕНІЗ-ТРІО, табл.**

АДЕНІЗ. Склад: valsartan; 1 таблетка містить 80 мг або 160 мг валсартану. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Валсартан. Код АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Серцева недостатність. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія. Рекомендована початкова доза лікарського засобу АДЕНІЗ становить 80 мг 1 раз на добу. Діти. АДЕНІЗ можна застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. **Побічні реакції.** З боку судинної системи ортостатична гіпотензія. З боку нервової системи постуральне запаморочення та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». Р.П. UA/17796/01/01, UA/17796/01/02.

АДЕНІЗ-Н. Склад: valsartan, hydrochlorothiazide; 1 таблетка містить 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати блокаторів рецепторів ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Комбінація з фіксованою дозою лікарського засобу АДЕНІЗ-Н призначена для пацієнтів, артеріальний тиск у яких відповідно не регулюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу АДЕНІЗ-Н або до інших похідних сульфонамідів; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Н – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. **Побічні реакції.** Небажані реакції валсартану/гідрохлоротіазиду. З боку нервової системи: часто – головний біль, втома, запаморочення; та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». Р.П. UA/18175/01/01, UA/18175/01/02, UA/18175/01/03.

АДЕНІЗ-АМ. Склад: valsartan, amlodipine; 1 таблетка містить 80 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну, або 160 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну, або 160 мг валсартану та амлодипіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін та гідрохлоротіазид. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** З боку нервової системи головний біль часто. Загальні порушення астенія часто та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». Р.П. UA/17887/01/01, UA/17887/01/02, UA/17887/01/03.

АДЕНІЗ-ТРІО. Склад: valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide; 1 таблетка містить 160 мг валсартану, амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану, амлодипіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін та гідрохлоротіазид. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини препарату; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо – 1 таблетка на добу, бажано вранці. **Побічні реакції.** З боку нервової системи головний біль, запаморочення часто. З боку судин гіпотензія часто та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». Р.П. UA/18176/01/01, UA/18176/01/02.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном: +38 (050) 309-83-54 (цілодобово). Інструкції для медичного застосування надано у скороченій формі. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

1. Ю.О. Голубенко, Г.В. Цапко, С.В. Мащенко, Дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо та референтного препарату EXFORGE HCT® на основі фіксованої комбінації валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду, Здоров'я України, № 4, 2021 р.

Гострі питання кардіології в умовах реальної практики

Наприкінці жовтня 2021 р. за підтримки української фармацевтичної компанії «Мікрохім» відбувся круглий стіл, під час якого учасники заходу ставили актуальні запитання, з якими стикаються кардіологи, лікарі загальної практики та фахівці суміжних спеціалізацій в умовах реальної кардіологічної практики. Ґрунтовні відповіді на них надавали провідні вітчизняні експерти: д.мед.н., професорка, лікарка-кардіологиня вищої категорії Ганна Дмитрівна Радченко і завідувач відділення вторинних та легеневих гіпертензій, д.мед.н., професор Юрій Миколайович Сіренко (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ).

До блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) відносяться наступні групи препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та інгібітори реніну. Їх призначають при неускладненій артеріальній гіпертензії (АГ), а також коморбідних станах, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), хронічна серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок, цукровий діабет (ЦД), а також за високого ризику серцево-судинних ускладнень (ESC/ESH, 2018; Сіренко, 2020).

Чому частота призначення сартанів в Україні нижча порівняно з такою іАПФ?

Підвищений артеріальний тиск (АТ) є прямим показанням для отримання блокаторів РАС. Базисна терапія повинна включати іАПФ або БРА у більшості пацієнтів. Проте у медичній спільноті досі не дійшли згоди щодо того, яка група препаратів є кращою — ефективніша, має швидшу дію, асоційована з меншою кількістю несприятливих явищ тощо.

Юрій Миколайович навів дані Національного огляду стану здоров'я та благополуччя 2010 р. у контексті пріоритетності використання іАПФ та БРА на 100 призначень у Європі. Так, у Великій Британії іАПФ призначають у 64% випадків порівняно із 36% БРА, у Німеччині — 57 vs 43%, в Іспанії — 52 vs 48%, в Італії — порівну, а у Франції — 29 vs 71% відповідно (Girerd et al., 2010).

На думку спікера, БРА мають такі переваги порівняно з іАПФ (Mancia et al., 2011):

1. Сартани не викликають кашель і розглядаються як альтернатива іАПФ при розвитку кашлю на тлі приймання останніх.

2. Сартани асоційовані з кращим комплаєнсом та рідшою відміною лікування завдяки низькій частоті побічних ефектів порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами.

У дослідженні ONTARGET (2008) не продемонстровано відмінностей щодо ефекту при порівнянні препаратів групи іАПФ раміприл та БРА телмісартан на кінцеві точки (смертність від усіх причин) — 11,8 і 11,6% відповідно.

Слід зазначити, що багато лікарів у світі віддають перевагу іАПФ на відміну від БРА. Ймовірними причинами цього є те, що іАПФ довший час знаходяться на фармринку, та суб'єктивні уподобання кардіологів. Проте доказова база й вартість сартанів суттєво не відрізняються від препаратів групи іАПФ.

Чи є різниця в чутливості до сартанів та іАПФ у чоловіків та жінок?

Натепер немає рандомізованих досліджень, які б довели, що жінки та чоловіки повинні лікувати АГ різними препаратами. Проте деякі гендерні особливості РАС, дані ретроспективних аналізів та метааналізів свідчать, що, можливо, жінки є більш чутливими саме до БРА, в той час як у чоловіків ефективними є як іАПФ, так і БРА (Hudson et al., 2007; Wing, 2003).

За яких клінічних умов краще починати терапію з іАПФ, а коли із БРА?

Обидва класи антигіпертензивних препаратів є рівноцінними та можуть успішно

замінити один одного. Проте історично складалося, що при певних станах першими досліджували іАПФ, і саме вони, згідно із чинними настановами, є препаратами вибору. Так, при СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ), недіабетичній нефропатії, гострому коронарному синдромі (ГКС) та хронічній ІХС із високим СС-ризиком слід починати лікування з іАПФ, але у разі їх непереносимості можна застосовувати БРА. За високого ризику інсульту на тлі ГЛШ, пароксизмальної/персистуючої фібриляції передсердь (ФП) на тлі ГЛШ або СН та трансплантованої нирки БРА можуть стати препаратами першого вибору. В інших ситуаціях лікар сам вирішує, що призначати.

У разі непереносимості іАПФ при лікуванні ХСН із ФВ <40% призначають сартани (ESC, 2021). Слід зазначити, що при ХСН показані три сартани: валсартан, кандесартан і лозартан.

Якими є особливості фармакокінетики різних видів сартанів?

Як зауважила Ганна Дмитрівна, до ключових переваг сартанів порівняно з іАПФ належать:

- висока селективність та відсутність феномена «вислизання» ефекту при тривалому застосуванні;
- сприятливий метаболічний профіль;
- їх м'яка дія.

Ці особливості дії сартанів зумовлюють меншу кількість побічних реакцій та високу прихильність до лікування. Стосовно різниці між БРА доцільно підкреслити, що серед основних фармакокінетичних характеристик сартанів увагу привертає дисоціаційний період напіввиведення, який відображає час

зв'язування БРА із рецепторами ангіотензину II. Від міцності зв'язку із рецепторами залежить, чи може препарат витіснятися ангіотензином II, і тому всі сартани поділяються на ті, що витісняються (лозартан), частково витісняються (валсартан, телмісартан, ірбесартан) та не витісняються (олмесартан, кандесартан, азилсартан) (Van Liefde, Vauquelin, 2009).

Вважається, що чим більший дисоціаційний період БРА, тим його важче витіснити із зв'язку з рецепторами, і тим більшими будуть тривалість та сила дії препарату.

Існують дослідження, які підтверджують кращу клінічну ефективність сартанів із групи «ті, що не витісняються», проте можна знайти дані, які цьому протирічать.

Так, у дослідженнях M. Destro et al. (2005) та C. Calvo et al. (2004) валсартан виявився ефективнішим у зниженні діастолічного АТ, ніж олмесартан, а також систолічного і діастолічного АТ, ніж телмісартан (рис. 1).

Які дослідження підтверджують ефективність валсартану при серцево-судинних хворобах?

Валсартан відноситься до представників класу БРА, який має чи не найбільшу доказову базу ефективності при майже будь-якій СС-патології та не тільки. Так, при АГ він не поступався амлодипіну в попередженні несприятливих подій у пацієнтів із високим ризиком СС-ускладнень (Julius et al., 2004). Результати досліджень Val-HF та VALIANT дозволили рекомендувати його як альтернативу іАПФ для лікування осіб із СН, зокрема із ГКС (ESC-HF, 2016, ESC/ACS, 2012, 2018).

В аналізі S. Peters et al. (2005) призначення валсартану порівняно з іАПФ (як-то

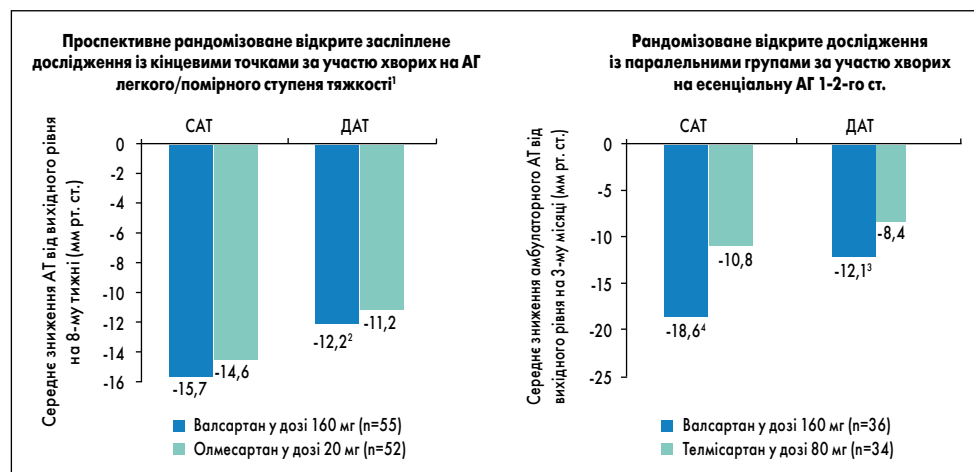


Рис. 1. Кращий контроль АТ на тлі лікування валсартаном порівняно з іншими сартанами
Примітки: Показники отримано при амбулаторному добовому моніторингу АТ.
¹ ІТТ-популяція; ² p<0,05 vs олмесартан; ³ p=0,014 vs телмісартан; ⁴ p<0,001 vs телмісартан.
Адаптовано за M. Destro et al., 2005; C. Calvo et al., 2004.

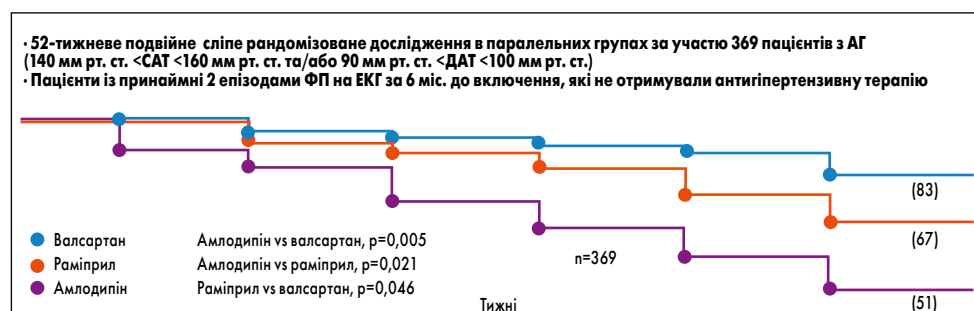


Рис. 2. Нижча частота ФП на тлі лікування валсартаном порівняно з амлодипіном та раміприлом
Примітка: Адаптовано за R. Fogari et al., 2008.



Ю.М. Сіренко



Г.Д. Радченко

еналаприл, раміприл, каптоприл) асоціювалося із меншою кількістю рестенозів після встановлення коронарних металевих стентів. У дослідженні Val-HeFT на тлі застосування валсартану частота виникнення ФП у хворих на СН знизилася на 37% (Maggioni et al., 2005).

Позитивна дія валсартану щодо попередження пароксизмів ФП була підтверджена і в дослідженні R. Fogari et al. (2008) (рис. 2).

Валсартан був першим БРА, для якого доведено ефективність при діабетичній нефропатії незалежно від наявності АГ (Viberti, 2002).

При порівнянні із метаболічно нейтральним амлодипіном валсартан зменшував імовірність нових випадків ЦД навіть у поєднанні з гідрохлортиазидом (ГХТЗ) (Julius et al., 2004).

На вітчизняному фармринку молекула валсартану доступна як у вигляді оригінального препарату, так і багатьох генериків, одним з яких є АДЕНІЗ (у дозуваннях 80 та 160 мг) виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім».

Яка тактика ведення хворих на АГ із коморбідними станами: ЦД, хронічною СН?

АГ та ЦД. Професор Сіренко звернув увагу учасників круглого столу на важливість дотримання рекомендацій щодо менеджменту пацієнтів із коморбідними станами через високий ризик небажаних ускладнень.

У разі поєднання АГ із ЦД слід орієнтуватися на цільовий рівень систолічного АТ ≤130 мм рт.ст., в осіб похилого віку (>65 років) — в межах 130-139 мм рт.ст. Цільовий рівень діастолічного АТ становить 70-80 мм рт.ст. Препаратами вибору є іАПФ або БРА за їх непереносимості. Для контролю АТ потрібна багатокомпонентна терапія блокаторами РАС, БКК чи діуретиками. Поєднувати іАПФ та БРА не рекомендовано (ESC, 2019).

АГ та СН. При підтвердженні зниження ФВ (≤40%) слід надавати перевагу препаратам першої лінії — іАПФ (I, A), за непереносимості — замінити на БРА (I, B). У разі наявності помірного зниження ФВ (<40-50%) можна використовувати іАПФ або БРА (Ib, C) (ESC, 2021).

АГ та ФП. Лікування пацієнтів з АГ БРА може бути корисним для запобігання розвитку ФП. При терапії валсартаном ФП зустрічалася рідше, ніж у групах амлодипіну та раміприлу (рис. 2) (Fogari et al., 2008).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Як впливають сартани, зокрема валсартан, на еректильну функцію?

Еректильна дисфункція (ЕД) може супроводжувати АГ, а також бути викликана прийомом антигіпертензивних препаратів, через що ставати причиною відмови пацієнта від лікування. Нещодавно був опублікований оновлений позиційний документ щодо АГ та еректильної функції, відповідно до якого чоловікам з ЕД краще застосовувати БРА та небіволл (ESH, 2020).

Найчастіше причиною ЕД є зниження тиску в кавернозних тілах на тлі загального зниження АТ під впливом антигіпертензивної терапії. У роботі Rong Yang et al. (2009) було показано, що лозартан, знижуючи системний АТ, не так сильно, як інші антигіпертензивні засоби знижує тиск у кавернозних тілах. У результаті співвідношення тиск у кавернозних тілах/системний АТ було найбільшим саме на тлі лікування лозартаном.

Дослідження R. Düsing (2003) включало 3502 чоловіків віком $55,8 \pm 8,4$ року з АГ в анамнезі та скаргами на ЕД (75%). У пацієнтів після застосування валсартану спостерігалася позитивна динаміка за всіма компонентами сексуальної функції: еректильна функція покращилася на 39,9%, оргастична — на 39,4%, сексуальне бажання — на 20,9%, задоволення від статевих актів — на 40,3%, загальне задоволення — на 45,8%.

Ганна Дмитрівна навела можливі механізми позитивного впливу БРА на ЕД: сартани сприяють розслабленню гладком'язових волокон кавернозних тіл через зменшення впливу ангіотензину II, який викликає скорочення кавернозної тканини та блокує спонтанну ерекцію; через блокаду рецепторів ангіотензину II легко стає здобиччю ферментів, під впливом яких він розпадається на деякі метаболіти, які, у свою чергу, є агоністами центральної дофамінергічної системи та відіграють важливу роль у сексуальній поведінці.

З якими препаратами можна поєднувати сартани, зокрема валсартан, і яка комбінація буде найефективнішою?

Згідно з наявними настановами, БРА, так само як іАПФ, рекомендують застосовувати у комбінації з діуретиками або блокаторами кальцієвих каналів (БКК). Переважна більшість пацієнтів з АГ потребує призначення саме таких подвійних комбінацій уже на старті.

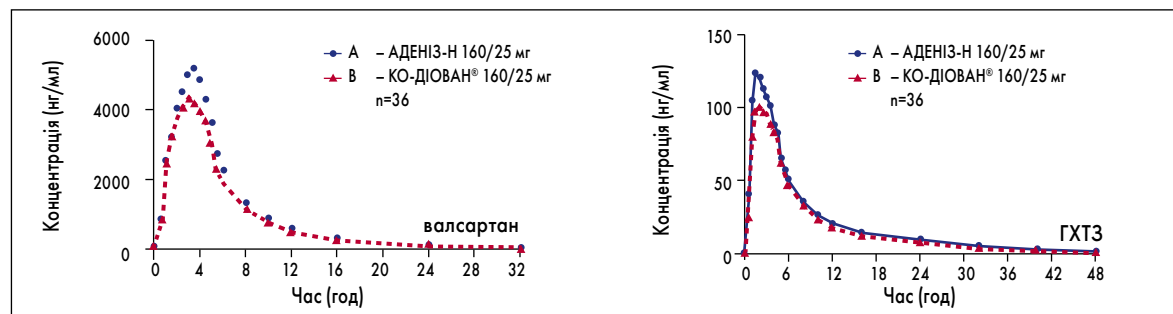


Рис. 3. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану та ГХТЗ у плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання препаратів АДЕНІЗ-Н та КО-ДІОВАН® у різних дозуваннях



У 2020 р. Міжнародне товариство з гіпертензії (ISH) рекомендувало починати лікування більшості пацієнтів із залученням БКК, але у випадку їх непереносимості, за наявності ознак СН, після інсульту та в осіб дуже похилого віку слід застосовувати комбінацію блокатора РАС із діуретиком.

Обмеження у використанні діуретиків пов'язані з їх імовірними довгостроковими негативними метаболічними ефектами. Проте дані деяких останніх досліджень свідчать, що діуретики можуть бути дуже корисними. Так, у міжнародному систематичному широкомасштабному когортному дослідженні LEGEND-HTN 49 млн пацієнтів з АГ розподілили на п'ять груп для призначення 5 основних класів антигіпертензивних ліків першої лінії як монотерапії: іАПФ (48%), тiazидного та тiazидоподібного діуретика (17%), дигідропіридинового БКК (16%), БРА (15%), недигідропіридинового БКК (3%) (Suchard et al., 2019). За отриманими результатами вчені дійшли висновків, що тiazидні/тiazидоподібні діуретики порівняно з іАПФ зменшували ймовірність виникнення гострого ІМ на 16% (відносний ризик [ВР] 0,84; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,75-0,95), СН — на 17% (ВР 0,83; 95% ДІ 0,74-0,95) та інсульту — на 17% (ВР 0,83; 95% ДІ 0,74-0,95). Щодо профілю безпеки перевагу також мали тiazидні/тiazидоподібні діуретики — на 19% менше побічних реакцій, ніж на іАПФ (Suchard et al., 2019).

Тобто препарати, які рідше використовують у практиці, виявляються ефективнішими. У рекомендаціях ESC (2013) із профілактики та лікування СС-хвороб у пацієнтів із ЦД і предіабетом вказується, що, дійсно, діуретики мають негативний вплив на метаболізм, але це може бути значущим лише для осіб із метаболічним синдромом без ЦД.

Для хворих зі встановленим діагнозом ЦД факт самого зниження АТ є важливішим, ніж невеликі зміни метаболічного статусу, які

можуть виникнути на тлі тривалого лікування діуретиками.

Окрім негативних метаболічних ефектів, діуретики можуть мати і позитивні властивості. Так, на тлі тiazидів на 56% знижується частота виявлення нових конкрементів у нирках, та в пацієнтів, у яких попереджається каменювання, спостерігається зниження на 20% ризику розвитку ЦД (ВР 0,80; 95% ДІ 0,28; 2,23) (Li et al., 2020). Також тiazидні/тiazидоподібні діуретики зменшують остеопороз та ймовірність переломів кісток. Комбінація валсартану із ГХТЗ чинила кращий судинно-та нефропротекторний ефект, ніж амлодипін в осіб із систолічною АГ, ЦД та альбумінурією завдяки антиейджинговому фосфатуричному протекції (Karalliedde, 2013).

Чи є кращими тiazидоподібні діуретики? У дослідженні за участю 730 225 пацієнтів було доведено, що ГХТЗ та хлорталідон мали однаковий вплив на частоту СС-подій, тоді як хлорталідон характеризувався підвищеним ризиком подагри на 27%, ЦД — на 21%, гострої та хронічної ниркової недостатності — на 37 і 24% відповідно, гіпокаліємії — у 2,72 раза, гіпонатріємії — на 31% (Hripesak, 2020). Автори наголосили, що вони не підтримують рішення Американської асоціації серця та Американської колегії кардіологів (АНА/АСС, 2017) щодо хлорталідону як препарату вибору, а не ГХТЗ для лікування АГ.

При виборі діуретика для лікування АГ слід враховувати швидкість клубочкової фільтрації. При її величині >60 мл/хв/1,73 м² може застосовуватися будь-який діуретик, при 30-60 мл/хв/1,73 м² тiazидоподібні діуретики здатні краще працювати, ніж ГХТЗ, а при <30 мл/хв/1,73 м² слід надавати перевагу петльовому діуретику. У разі резистентності петльовий діуретик доцільно комбінувати із тiazидоподібним (Mann, 2011).

Нині відомі два основні петльові діуретики: фуросемід та торасемід. Фармакологічна компанія «Мікрохім» також має у своєму потужному арсеналі препарат торасеміду **Діутор®**, який має низьку перевагу, як-от (Buggery et al., 2015):

- тривала дія — 12-24 год;
- висока біодоступність — 80-90%;
- зниження активності РАС;
- забезпечення рівномірного сечогінного ефекту та блокування дії альдостерону;
- мінімальне виведення калію;
- доступна вартість.

На користь торасеміду також вказують результати дослідження TORIC, які демонструють, що він зменшує смертність (загальну — на 51,5%, серцево-судинну — на 59,7% та раптову — на 65,8%) у пацієнтів із СН порівняно з фуросемідом (Cosin, Diez, 2002).

На думку професорки Г.Д. Радченко доцільною комбінацією з діуретиком є у випадках наявності СН, набрякового синдрому, солезалежний АГ, після перенесеного інсульту та при схильності до тахіаритмій. У разі наявності супутньої ІХС, периферичного атеросклерозу, брадиаритмій, подагри, ізольованої систолічної АГ краще використовувати комбінацію із БКК.

На сучасному фармринку багато компаній пропонують різноманітні фіксовані комбінації для будь-яких ситуацій. Так, вітчизняне ТОВ НВФ «Мікрохім» створило препарати **АДЕНІЗ-Н** (валсартан 80 або 160 мг / ГХТЗ 12,5 мг) та **АДЕНІЗ-АМ** (валсартан 80 або 160 мг / амлодипін 5 або 10 мг), які мають підтверджену біоеквівалентність оригінальним аналогам (рис. 3, 4). Якщо ж подвійна комбінація виявилася неефективною, можна перейти на потрійну фіксовану комбінацію — **АДЕНІЗ-Тріо** (валсартан 160 мг, амлодипін 5 або 10 мг, ГХТЗ 12,5 мг), яка характеризується більшою ефективністю у зниженні АТ та нижчою частотою виникнення периферичних набряків (Calhoun, 2009). Такий «арсенал» комбінацій підтримує високу прихильність пацієнтів до лікування та дозволяє ефективно і безпечно застосовувати препарати ТОВ НВФ «Мікрохім» серед широкої популяції пацієнтів з АГ та різними супутніми станами.

Які особливості біоеквівалентності препарату АДЕНІЗ-Тріо?

У клінічному дослідженні оцінювали біоеквівалентність препаратів **АДЕНІЗ-Тріо** та **ЕКСФОРЖ НСТ** шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при застосуванні натще здоровими добровольцями (Голубенко та співавт., 2019). Для визначення фармакокінетичних (ФК) параметрів було проаналізовано дані щодо концентрації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ 36 здорових добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні.

На рисунках 5-7 представлено суміщені криві залежності від часу середніх значень вмісту валсартану, амлодипіну та ГХТЗ у плазмі крові після одноразового приймання препаратів **АДЕНІЗ-Тріо** та **ЕКСФОРЖ НСТ**. Обчислені 90% довірчі інтервали (ДІ) для співвідношення середніх геометричних параметрів, як-то максимальна концентрація у крові (C_{max}), площа під кривою «концентрація/час» із моменту введення лікарського засобу до останньої визначеної точки (AUC_{0-t}) для валсартану/ГХТЗ і C_{max} , площа під кривою «концентрація/час» із моменту введення препарату до 72 год (AUC_{0-72}) для амлодипіну, знаходилися в межах 80-125%.

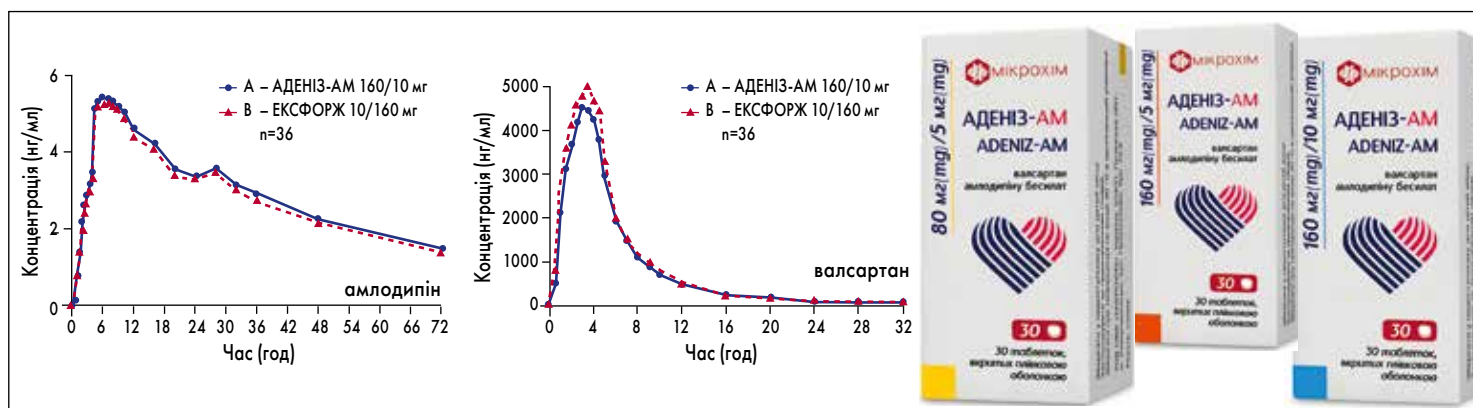


Рис. 4. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану та амлодипіну в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання препаратів АДЕНІЗ-АМ та ЕКСФОРЖ

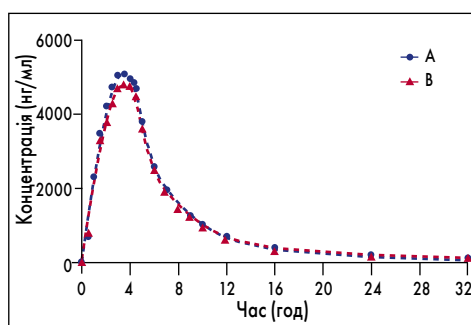


Рис. 5. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

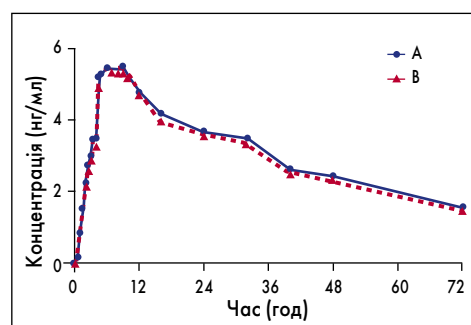


Рис. 6. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації амлодипіну в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

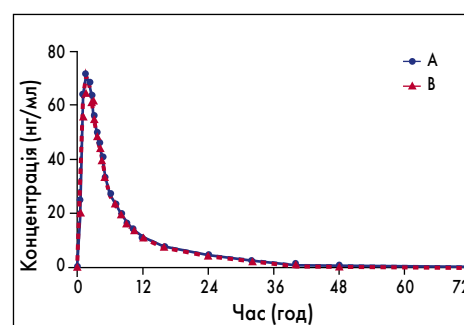


Рис. 7. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації ГХТЗ у плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки

COVID-19 чинить суттєвий негативний вплив на серцево-судинну (СС) систему. Наявні у пацієнтів серцево-судинні захворювання (ССЗ) до інфікування COVID-19 та вірусне навантаження асоційовані з пошкодженням міокарда й гіршими результатами. Пандемія триває, зокрема, з'являються нові варіанти коронавірусу, тож розуміння патофізіології та відповідних клінічних наслідків допоможе розширити уявлення про основні механізми розвитку хвороби. Вирішальне значення також мають встановлення нових біомаркерів СС-ускладнень і розробка ефективних методів лікування COVID-19. Пропонуємо до вашої уваги консенсусний документ Європейського товариства кардіологів (ESC) та Асоціації невідкладної кардіологічної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією серцевого ритму (EHRA) 2021 р., у якому підсумовано сучасні відомості про ураження СС-системи на тлі COVID-19 та його постгострі наслідки.

За даними ВООЗ, станом на червень 2021 р. пандемія COVID-19 охопила понад 214 млн людей і спричинила більш ніж 4,4 млн смертей із грудня 2019 р. Це поліорганне захворювання характеризується цитокіновим штормом, що призводить до розвитку ендотеліального запалення/дисфункції, мікро- та макросудинного тромбозу.

Реакція судин на вироблення цитокінів та взаємодія між коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) і рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) можуть призвести до значного зниження скоротливої здатності серця і подальшої дисфункції міокарда. Системна запальна відповідь на COVID-19 може посилити фіброз міокарда, а він своєю чергою – спричинити ремодельовання серця.

Результати досліджень показали наявність значної імовірності розвитку тяжких ускладнень у літніх пацієнтів, осіб із ССЗ чи високим СС-ризиком за наявності одного або кількох факторів ризику, таких як:

- артеріальна гіпертензія (АГ);
- цукровий діабет (ЦД);
- гіперхолестеринемія;
- ожиріння.

Зокрема, у нещодавній роботі продемонстровано, що деякі біологічні зміни в органах, викликані COVID-19, є довготривалими (Nalbandian et al., 2021). Відповідно до цього висновку, значна частка пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, продовжують мати симптоми і постгострі ускладнення, що можуть розвиватися з часом або зберігатися впродовж місяців. Цей стан називають постгострим, або тривалим COVID-19 (NIH, 2021).

Достеменно масштаб проблеми досі не відомий. Проте постгострий перебіг COVID-19 у пацієнтів із ССЗ викликає серйозне занепокоєння. Адже наявність супутніх ССЗ на тлі COVID-19 асоційована з високою смертністю, а COVID-19 своєю чергою може спричинити ССЗ, включно із пошкодженням міокарда, аритміями, гострим коронарним синдромом (ГКС) та венозною тромбоемболією (ВТЕ).

ССЗ залишаються основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, а також пов'язані із 17,8 млн летальних випадків на рік (ВООЗ, 2019).

Передбачити вплив постгострого COVID-19 на майбутні СС-результати неможливо. Однак, щоб задовольнити нагальну потребу в ефективних стратегіях лікування та профілактики, необхідно докласти значних зусиль для всеосяжного вивчення й інтеграції біологічних і клінічних даних, пов'язаних із COVID-19, у хворих на ССЗ.

Запалення та COVID-19

Пацієнти із тяжкою формою COVID-19 часто мають лімфопенію, гіпоальбумінемію, вищі рівні трансаміназ, лактатдегідрогенази, С-реактивного білка (СРБ), феритину і D-димеру, а також помітно більший вміст інтерлейкіну (ІЛ)-2R, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Вироблення цитокінів індукуюється активацією макрофагів, опосередкованою дезінтегрином і металопротеїназою 17, яка

також відповідає за протеолітичне розщеплення АПФ2 (Badimon et al., 2021). Надмірна активація осі ангіотензин (Ang) II / Ang II типу 1 (AT₁) через порушення функції АПФ2, у поєднанні зі спричиненим цитокінами гіперзапаленням, може викликати системне ураження ендотелію, гіперекспресію медіаторів запалення в інтерстиціальному просторі різних органів, що зумовлює пошкодження паренхіматозних органів, гіперкоагуляцію, тромбоз мікросудин у легенево-міокардному мікроциркуляторному руслі, ураження міокарда та поліорганну дисфункцію (Mehta et al., 2020; Klok et al., 2020).

Лімфопенія на тлі COVID-19 виникає рано та є прогностичним фактором, потенційно пов'язаним зі зменшенням кількості клітин CD4⁺T і CD8⁺T. Вважається, що основні механізми, які спричиняють розвиток лімфопенії, такі (Jafarzadeh et al., 2021):

1. Пряме вірусне пошкодження лімфоцитів, що призводить до апоптозу і піроптозу.
2. Опосередковане вірусом ураження кісткового мозку та імунна супресія за участю Т-клітин.
3. Апоптоз лімфоцитів, індукований ФНП- α , ІЛ-2R, ІЛ-6 та іншими прозапальними цитокінами.
4. Перерозподіл тканинних лімфоцитів.
5. Пригнічення проліферації лімфоцитів, спричинене метаболічними й біохімічними змінами, такими як гіперлактоацидемія та гіпербілірубінемія.

Зазначені механізми призводять до дисбалансу вродженої/набутої імунної відповіді. Стійка імунна активація може спричинити розвиток вторинного гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу – гіперзапального синдрому, що характеризується цитокіновим штормом. Останній своєю чергою викликає поліорганну недостатність і смерть, подібні до явищ, що спостерігаються у пацієнтів із сепсисом (Mehta et al., 2020).

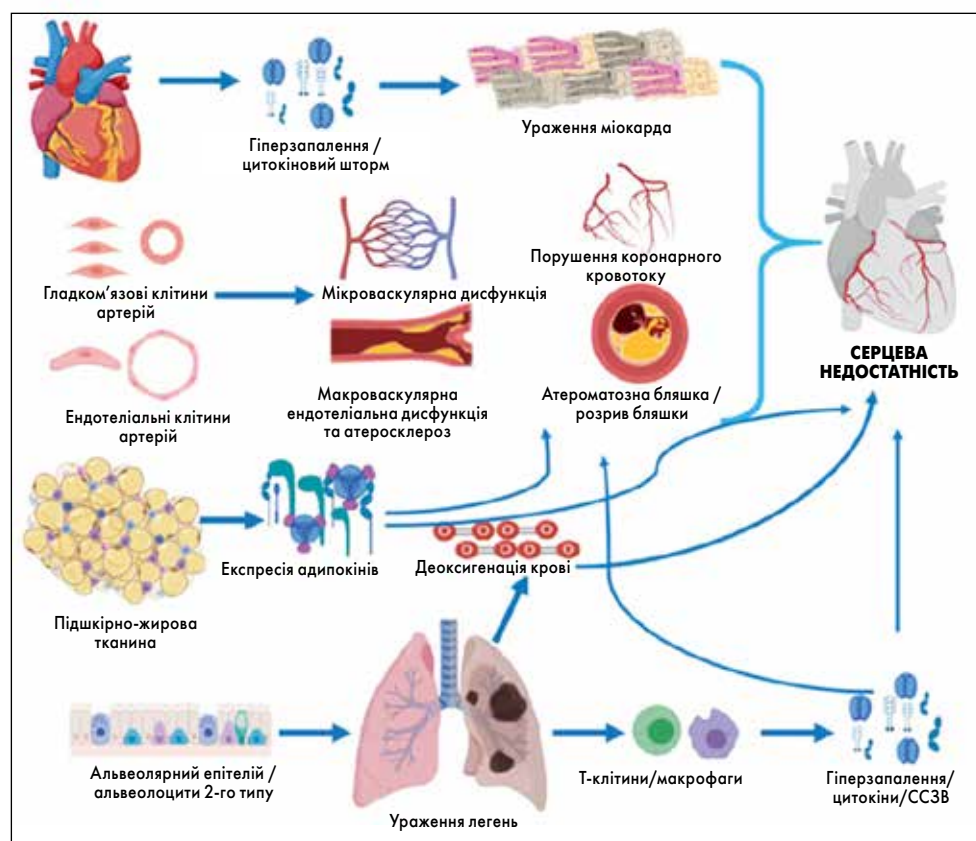


Рис. 1. Тканинна експресія АПФ2 і потенційні механізми, що лежать в основі системної запальної відповіді та СС-ускладнень COVID-19
Примітка: ССЗВ – синдром системної запальної відповіді.

Кардіометаболічні фактори ризику, пов'язані з гіршими результатами при COVID-19

Доступні докази, що наявні ССЗ і кардіометаболічні фактори ризику, такі як АГ, ЦД, ожиріння та/або куріння, є основними факторами ризику збільшення тяжкості перебігу і смертності від COVID-19 (Mechanick et al., 2020; Petrilli et al., 2020). Порівняльний аналіз даних понад 900 тис. захворілих на коронавірус у США показав, що майже 30% госпіталізацій із приводу COVID-19 були пов'язані з ожирінням, 26% – з АГ, 21% – із ЦД і 12% – із серцевою недостатністю (СН). За оцінками, зменшення кардіометаболічних чинників ризику на 10% потенційно може запобігти 11% госпіталізацій через COVID-19 (O'Hearn et al., 2021).

Таким чином, поінформованість пацієнтів про необхідні профілактичні заходи щодо підтримання нормального функціонування СС-системи й способу життя загалом може знизити ризик тяжкого перебігу COVID-19.

Гіпертонія чи вік?

За наявними даними, 1,13 млрд людей у всьому світі страждають на АГ, і найбільший тягар припадає на осіб віком ≥ 60 років (Kearney et al., 2005). Внаслідок оцінки ранньої серії невеликих випадків науковці припустили, що пацієнти з АГ мають вищий ризик захворіти на тяжку форму COVID-19 і смерті. Попередні результати показали, що частота розвитку АГ коливалася від 32,6 до 34% серед хворих на підтверджений COVID-19 (Chen et al., 2020).

Також показано, що серед пацієнтів з ураженням міокарда та підвищеним рівнем серцевого тропоніну (сТн) Т 63,5% мали АГ (Guo et al., 2020). Метааналіз, що включав ранні дані пацієнтів із COVID-19, продемонстрував зв'язок АГ із майже у 2,5 рази більшою імовірністю (Lippi et al., 2020):

- тяжкого перебігу захворювання;
- госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії (ВІТ);
- летальних випадків.

Тож загалом зазначені дані вказують на те, що у хворих на АГ вищий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19. Однак механізми, які пов'язують наявну АГ та COVID-19, ще не повністю вивчені, оскільки АГ співіснує з багатьма іншими факторами ризику.

Одним із підходів до роз'яснення незалежної кореляції між наслідками COVID-19 та ймовірністю АГ є дослідження осіб з АГ при виключенні хворих з іншими відомими чинниками ризику несприятливих наслідків. На цьому підході ґрунтувалися дані нещодавнього популяційного дослідження OpenSAFELY, проведеного у Великій Британії, в якому взяли участь понад 17 млн пацієнтів (Williamson et al., 2020). Так, було кількісно оцінено широкий спектр клінічних факторів ризику смерті від COVID-19. Вчені не виявили кореляції між АГ та смертністю від COVID-19: відносний ризик становив 0,95. Своєю чергою вік (найпотужніший предиктор), ССЗ, ЦД, ожиріння, респіраторні захворювання, злоякісні новоутворення нирок/печінки, неврологічні та аутоімунні патології в анамнезі були пов'язані з підвищеним ризиком летальних випадків через COVID-19.

Інші нещодавно проведені дослідження підтвердили ці дані. Було показано, що вік >60 років, надмірна вага/ожиріння та ЦД асоціювалися з несприятливим прогнозом, але ані АГ, ані антигіпертензивне лікування не мали такої кореляції (Jiang et al., 2020; Hosseinzadeh et al., 2021).

Крім того, вікове хронічне запалення низької інтенсивності з підвищеним

Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки

Початок на попередній стор.

вмістом прозапальних цитокінів і хемокинів лежить в основі деяких ССЗ, включно з АГ, що пов'язана зі старінням CD8⁺T-клітин як основи протівірусного імунітету (ESC, 2021).

У нещодавньому дослідженні мали місце асоційоване з віком збільшення експресії АПФ2 у тканинах нирок і легень людини та відсутність зв'язку між АГ, блокатрами РААС і нирковою експресією АПФ2 (Jiang et al., 2020).

Отримані висновки узгоджуються з попередніми звітами, відповідно до яких використання блокатрів РААС не корелювало із вищою експресією АПФ2 і TMPRSS2 у тканинах легень, а також зі збільшенням концентрації АПФ2 у циркулювальній плазмі (Milne et al., 2020; Sama et al., 2020).

Разом зазначені дані можуть пояснити виявлені кореляції між віком, АГ і тяжкістю інфекції COVID-19. Вік, імовірно, є найсильнішим предиктором тяжкого перебігу та смертності від COVID-19, що може бути пов'язано з імуносенесценцією і запаленням, а також підвищеною прозапальною, протромботичною та профібротичною сигналізацією AT₁ (Franceschi et al., 2020).

Цукровий діабет

Згідно з оцінками, у світі на ЦД страждають 463 млн людей (Saeedi et al., 2019). Тому не дивно, що ЦД є поширеним кардіометаболічним фактором ризику в пацієнтів із COVID-19 (Bagron et al., 2020; Dennis et al., 2021). За даними X. Yang et al. (2020), спостерігалася вища частота ЦД в осіб із тяжкою формою коронавірусу порівняно із хворими, що мали легкий і помірний перебіг (16,2 та 5,7% відповідно). До того ж рівень смертності від COVID-19 був вищим серед пацієнтів із ЦД, ніж без нього (7,3 і 2,3% відповідно) (Wu et al., 2020).

Окрім того, в міру розвитку глобальної пандемії COVID-19 подібну картину погіршення прогнозу в осіб із ЦД було зареєстровано в європейських та американських дослідженнях (Grasselli et al., 2020; Williamson et al., 2020). Так, у випробуванні OpenSAFELY мала місце лінійна залежність між виміряним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≥7,5%, зафіксованим у закладах надання первинної медико-санітарної допомоги, та ризиком асоційованою з COVID-19 смертю, що свідчило про можливий зв'язок із гіперглікемією (Williamson et al., 2020).

В інших роботах були отримані подібні результати, відповідно до яких ризик захворюваності на COVID-19 та пов'язаною з ним смертності незалежно корелював із гіперглікемією (Holman et al., 2020; Zhu et al., 2020).

В іншому британському популяційному дослідженні QCOVID (n=6083 102) повідомлялося, що ризик летальних випадків від ЦД 2-го типу в чоловіків і жінок на тлі COVID-19 був у 4,74-6,29 рази вищий відповідно (Clift et al., 2020).

Цікавим є те, що як в OpenSAFELY, так і у QCOVID спостерігався вищий ризик смерті серед молодих пацієнтів із ЦД порівняно з літніми хворими на ЦД. Імовірно, це свідчить про те, що ефективний/біологічний вік молодого пацієнта із ЦД відповідає хронологічному віку хворого похилого віку без ЦД (McGovern et al., 2021).

Як показано, абсолютний ризик смерті від COVID-19 у молодих пацієнтів із ЦД не такий високий, як у літніх хворих. Проте отримані дані разом із потенційним модулювальним ефектом гіперглікемії на імунні та запальні реакції дозволяють припустити більш складні патофізіологічні механізми через можливий взаємозв'язок COVID-19 і ЦД. Потенційні механізми, що, як вважають,

підвищують сприйнятливості до SARS-CoV-2 і тяжкість перебігу в пацієнтів із ЦД, включають такі:

1. Клітинне зв'язування з вищими афінністю та проникненням вірусу через глікозилювання S-білка й АПФ2 характерніше для осіб із ЦД (Codo et al., 2020).

2. Експресія АПФ2 у клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози може призводити до прямого впливу SARS-CoV-2, що спричиняє зниження резерву інсуліну в В-клітинах. Цікаво, що введення інсуліну послаблює експресію АПФ2 (Liu et al., 2020).

3. Сповільнене виведення SARS-CoV-2 з організму (Mechanic et al., 2021).

4. Імуномодуляція, цитокін-опосередковане порушення метаболізму глюкози та гіперкоагуляція (Guo et al., 2020).

5. Більша поширеність супутніх ССЗ, що може пояснити зв'язок із тяжкістю COVID-19 та несприятливим прогнозом.

Ожиріння

Ожиріння, особливо «метаболічно нездорове», є основним фактором ризику ССЗ і смертності. Досягнення так званої метаболічно здорової ваги є модифікатором ризику, пов'язаним із покращенням функціонування СС-системи (Badimon et al., 2017). Епідеміологічні дані показують кореляцію індексу маси тіла (ІМТ), тяжкості COVID-19 та смертності з нижчими ризиками при порогових значеннях ІМТ, близьких до нормальних (Kim et al., 2021; Kompaniyets et al., 2021). Цікаво, що цей зв'язок був виразнішим серед пацієнтів молодшого віку (<65 років) (Garg et al., 2020; Lighter et al., 2020). Зокрема, в осіб <60 років з ІМТ 30-34 кг/м², що захворіли на COVID-19, ймовірність госпіталізації у ВІТ зросла удвічі порівняно з пацієнтами з ІМТ <30 кг/м² і до 3,6 рази у хворих з ІМТ ≥35 кг/м². Аналогічним чином, ІМТ >35 кг/м² підвищував ризик інвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) у сім разів і був пов'язаний із нижчим рівнем виживання осіб із COVID-19 (Simonet et al., 2020). У дослідженні OpenSAFELY показник смертності зростає зі збільшенням ІМТ від 1,05 для ІМТ <34,9 кг/м² до 1,92 для ІМТ ≥40 кг/м² порівняно із хворими на коронавірус без наявності ожиріння (Williamson et al., 2020).

Таким чином, зв'язок між ожирінням і тяжким перебігом COVID-19 і те, чи може надмірна вага бути більшою мірою пов'язана з підвищеним ризиком у молодших вікових групах, викликає занепокоєння, враховуючи високий тягар ожиріння. У деяких дослідженнях розглядали питання із приводу того, чому COVID-19 є небезпечнішим для осіб з ожирінням, навіть якщо вони молоді. Було показано, що розподіл жиру та порушення функції жирової тканини, а не загальна жирова маса та ІМТ асоційовані з ускладненнями COVID-19 на індивідуальному рівні, особливо у молодих пацієнтів.

Погіршити клінічні результати після перенесеного COVID-19 в осіб з ожирінням можуть такі фактори, як:

- ослаблення імунітету;
- хронічне запалення;
- підвищений ризик тромбозу.

У нещодавньому багатоцентровому дослідженні за участю 119 пацієнтів із COVID-19 збільшення об'єму та ослаблення епікардіальної жирової тканини корелювали зі зростанням тягара пневмонії при COVID-19, клінічним погіршенням або смертю (Grodecki et al., 2021).

Окрім того, жирова тканина належить до тканин із найвищою експресією рецепторів АПФ2 (Chen et al., 2020). Вона також є важливим джерелом цитокінів, відомих як адипокіни, які беруть участь у регуляції рівня глюкози, метаболізму ліпідів, артеріального тиску, запалення, тромбозу та окислювального стресу (Badimon et al., 2017). На додачу, в більш ранньому дослідженні показано, що жирова

тканина може виступати резервуаром вірусу (Damouche et al., 2015). Таким чином, аномальний розподіл, склад і функції жирової тканини, а не загальна кількість жиру в організмі, можуть чинити значний вплив на перебіг інфекції COVID-19 і пов'язані з нею ускладнення, посилюючи запальну відповідь.

Як відомо, накопичення та запалення у периваскулярній, перикардальній і епікардіальній жировій тканині, що оточує серце та сполучні судини, може підвищити локальну експресію АПФ2 та асоціюватися зі збільшенням співвідношення лептин/адипонектин. Це своєю чергою посилює ефекти деяких прозапальних цитокінів із ліпотоксичністю, таких як ФНП-α та ІЛ-6. Прозапальні цитокіни збільшують окислювальний стрес і погіршують утилізацію глюкози, що негативно впливає на функцію ендотелію. Також вони посилюють запалення міокарда та порушують його енергетичний метаболізм, що може призвести до негативної інотропної відповіді й дисфункції міокарда (Patel et al., 2016).

Ожиріння може порушити баланс між про- і антитромботичними механізмами, супроводжуватися гіпоксією, посиленням аритмій та вищою частотою тромбоемболічних подій, включно із тромбоемболією легеневої артерії (Mehta et al., 2020).

Необхідні більш масштабні дослідження, щоб підтвердити гіпотезу про те, що вісцеральне, периваскулярне, пери- й епікардіальне ожиріння відіграє важливу роль у пошкодженні міокарда на тлі COVID-19.

Куріння

Куріння залишається провідним фактором ризику інвалідизації та ранньої смерті у всьому світі, викликаючи 6,4 млн летальних випадків на рік (GBD Study, 2017). Куріння є незалежним чинником ризику атеросклеротичних ССЗ, що асоційований також із респіраторними захворюваннями, порушенням імунної системи та, як наслідок, зростанням частоти розвитку інфекційних патологій (Pierpoli et al., 2016).

Було показано, що куріння посилює експресію АПФ2, особливо в нижніх дихальних шляхах, що може зробити нинішніх курців уразливішими до інфекції COVID-19 порівняно з колишніми курцями або тими, хто ніколи не мав цієї згубної звички (Leung et al., 2020; Brake et al., 2020). На додачу, поточне куріння пов'язується із тяжким клінічним перебігом COVID-19 та вищою ймовірністю потрапляння до ВІТ (Huang et al., 2020).

Серед 8910 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 нинішні курці становили 5,5% досліджуваної популяції. Також було зафіксоване збільшення госпітальної смертності у 1,79 рази з-поміж нинішніх курців порівняно із тими, хто кинув / ніколи не курив (Mehta et al., 2020). Те саме стосувалося позиювачів кальянів, користувачів електронних сигарет або IQOS (Brake et al., 2020). Поширеність куріння була вищою серед осіб із пошкодженням міокарда, в яких мало місце підвищення рівня сТнТ порівняно із некурцями (13,5 та 8,1% відповідно) (Guo et al., 2020).

Механізми розвитку COVID-19 та вплив на СС-систему

Пошкодження ендотелію та тромбоз

Протромботичний і прокоагулянтний стан при COVID-19 мають велике значення у контексті його клінічних проявів. Вірусна інфекція COVID-19 уражає ендотеліальні клітини, які реагують на пошкодження, активуючи систему згортання крові. Взаємодія коронавірусу з ендотеліальним рецептором АПФ2 також може зменшувати перетворення Ang II на Ang (1-7). При цьому Ang II не тільки спричиняє утворення тромбу, але й індукуює продукцію інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що перешкоджає фібринолізу та розчиненню тромбу (Vaughan et al., 1995).

Протромботичний стан при COVID-19

Клінічні дослідження продемонстрували значне підвищення маркерів активності ендотелію і тромбоцитів, як-от фактор фон Віллебранда, інгібітор активатора плазміногену 1-го типу, розчинний тромбомодулін, Р-селектин і ліганд CD40, а також прозапальних цитокінів у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Тож потенційними чинниками тяжкості COVID-19 й асоційованою із ним смертністю є (Dupont et al., 2021; Rauch et al., 2020):

- ендотеліопатія;
- тромбозапалення.

Окрім того, цитокіновий шторм викликає порушення згортання крові, що зумовлює появу ВТЕ або синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Це призводить до збільшення активності фактора згортання крові VIII, утворення тромбів та, як наслідок, підвищення рівня D-димеру, що також корелює зі зменшенням кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія, яка виникає внаслідок надмірного споживання тромбоцитів у пошкодженій тканині або імуніопосередкованого пошкодження гемопоетичних стовбурових клітин, асоційована з утричі вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (Lippi et al., 2020).

Крім того, підтверджено високу експресію АПФ2 у серцевих перичитах, що під впливом COVID-19 може призвести до дестабілізації ендотелію (Chen et al., 2020). Взаємодія між лігандами ангіопоетину і Tie-рецептором, можливо, є відповідальною за ендотеліальну дисфункцію, що призводить до:

- зниження виживання ендотеліальних клітин;
- збільшення проникності судин.

Нещодавнє дослідження показало, що S-білок здатний спричиняти пошкодження ендотеліальних клітин. Це зумовлює посилення окислювально-відновного стресу і, в кінцевому підсумку, погіршення біодоступності NO та зниження експресії АПФ2 (Lei et al., 2021).

Таким чином, через множинні патогенетичні механізми, які лежать в основі COVID-19, хворі схильні до розвитку ендотеліопатії та тромбозу. Необхідні додаткові дослідження, щоб заповнити наявні прогалини у знаннях та визначити механізми коротко-/довгострокового впливу SARS-CoV-2 на функцію ендотелію та нові прогностичні ендотеліальні біомаркери.

Ураження міокарда при COVID-19

За останніми даними, пошкодження міокарда, що проявляється підвищеним рівнем циркулююального сТн, критеріями електрокардіографії або візуалізації, часто зустрічається серед пацієнтів із COVID-19. Проте досі існує значна плутанина щодо патофізіологічних явищ, що лежать в основі ураження міокарда на тлі коронавірусу.

Точну частоту ураження міокарда у пацієнтів із COVID-19 важко встановити через відмінності в аналізах сТн, порогових значеннях, досліджуваних популяцій та клінічних станах. Пошкодження міокарда було продемонстроване у 7-40% осіб із COVID-19 залежно від географічних регіонів, із вищою поширеністю серед пацієнтів, які потребували інтенсивного лікування (Giustino et al., 2020; Ruan et al., 2020). Смертність становила приблизно 22% у хворих із рівнем сТн, вищим за верхню межу норми (ВМН), і 61,5% серед тих, у кого рівень сТн більш ніж у 10 разів перевищував ВМН (Metkus et al., 2021).

Механізми зростання рівня тропоніну при COVID-19, імовірно, є багатофакторними, включно з кардіоміопатією, пов'язаною із сепсисом та спровокованою системним гіперзапаленням, коронарними тромботичними явищами і розривом бляшки, мікросудинним ушкодженням на тлі ДВЗ-синдрому та тромбозу, асоційованою із гострим респіраторним синдромом (ГРДС) гіпоксією та прямою вірусною кардіотоксичністю (Sandoval et al., 2020; Atri et al., 2020).

Інфаркт міокарда

Пацієнтів зі збільшеним вмістом сТн залежно від ступеня підвищення слід класифікувати як таких, що мають:

- гострий інфаркт міокарда (ІМ) 1-го типу;
- гострий ІМ 2-го типу;
- гостре неішемічне ураження міокарда.

Гострий ІМ 1-го типу. Імунна відповідь, гострі інфекції, а також місцеве та системне запалення, особливо в дихальних шляхах, пов'язані з підвищеним ризиком ГКС (Madjid et al., 2007). Масивна системна запальна реакція, асоційована із тяжкою пневмонією, як при COVID-19, може спричинити підвищену схильність до руйнування бляшок та утворення тромбів, що призводить до ІМ 1-го типу (Tang et al., 2020).

Гістопатологічне дослідження зразків автопсійного матеріалу показало, що у пацієнтів, які померли від гострих системних інфекцій, спостерігався стабільно вищий вміст макрофагів і Т-клітин в адвентиції судин серця та периадвентиціальній клітковині, ніж у неінфікованих померлих. Це вказує на наявність зв'язку між гострими системними інфекціями та локальним збільшенням запальних клітин у коронарних артеріях (Madjid et al., 2007).

Крім того, у хворих на ГКС відзначено вищу запальну активність в усьому коронарному руслі, ніж в осіб із хронічним коронарним синдромом. Запальні клітини можуть зумовлювати нестабільність бляшок, експресуючи активні молекули, зокрема цитокіни, протеази, фактори згортання крові, активні форми кисню та вазоактивні молекули (Lee et al., 2020).

Було проведено низку досліджень, в яких повідомлялося про наявність супутнього COVID-19 у пацієнтів із ГКС (Bangalore et al., 2020; Kite et al., 2021; Namadeh et al., 2020). Зокрема, спостерігалися вищі рівні тропоніну, D-димеру та СРБ, більша поширеність багатосудинного тромбозу, тромбозу стенту і тромботичного ураження в осіб з ІМ та COVID-19 порівняно з неінфікованими. Крім того, у хворих на ІМ та COVID-19 мали місце значно вищі показники невідновленого кровотоку і зниження функції лівого шлуночка (ЛШ) після ревазуляризації, що свідчило про порушення перфузії міокарда на тканинному рівні, ймовірно, через формування мікросудинних тромбів (Choudry et al., 2020).

Тож пацієнти з ІМ на тлі COVID-19 являють собою групу високого ризику зі значною імовірністю летальних наслідків (Stefanini et al., 2020; Garcia et al., 2021).

Гострий ІМ 2-го типу. Дослідження демонструють, що пацієнти із COVID-19 часто мають хронічні ССЗ, такі як АГ, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця або СН. є низка причин, за яких може бути наявне хронічне стабільне збільшення >99-го процентиля ВМН сТн при ІМ 2-го типу.

По-перше, системне запалення пов'язане з виразними гемодинамічними змінами, як-то тахікардія, опосередкована активацією симпатичної нервової системи, що призводить до підвищення потреби міокарда в кисні (Liu et al., 2020). По-друге, прямий вплив патогенів та/або їх непрямий вплив через запальні цитокіни та хемокини зумовлює підвищення продукції активних форм кисню, що пов'язані з мітохондріальною дисфункцією. Це призводить до збільшення використання мітохондріями кисню та, отже, потреби в ньому міокарда (Van Wyngene et al., 2018).

Крім того, гострі респіраторні інфекції викликають розвиток ГРДС, що може спричинити гіпоксію та, як наслідок, зниження вмісту кисню в артеріальній крові. Це своєю чергою ще більше обмежує доставку кисню до міокарда (Liu et al., 2020). Окрім того, COVID-19 здатний призводити до інтенсивного вивільнення великої кількості цитокінів і хемокинів, — це зумовлює не лише запалення судин, але

й порушення регуляції судинного тону, що спричиняє коронарний вазоспазм. Дані аномалії здатні викликати зниження серцевої перфузії та навіть ІМ.

Гостре неішемічне ураження міокарда

Продовжують поширюватися дані, що гостре неішемічне ураження міокарда, ймовірно, є основною причиною збільшення вмісту сТн. Загальні кардіальні причини включають міокардит, синдром такоцубо та гостру СН на тлі систолічної або діастолічної дисфункції (Thygesen et al., 2019). Первинні некардіальні стани, такі як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), загрозливі для життя патології та сепсис також можуть викликати розвиток пошкодження міокарда (Giustino et al., 2020).

Міокардит і міоперикардит здатні призводити до розвитку гострого неішемічного ушкодження міокарда, що викликає особливу занепокоєність у контексті COVID-19. Пригнічення функції міокарда може спричинити підвищення діастолічного тиску наповнення ЛШ, а в поєднанні з системною вазодилатацією — зниження діастолічного артеріального тиску. Ці гемодинамічні зміни особливо впливають на субендокардіальні шари ЛШ, які найбільше залежать від перфузії під час діастолі та, отже, найуразливіші до ішемії (Duncker, Bache, 2008).

Дослідження COVID-19 показали помітне зростання рівня N-кінцевого пептиду натрійуретичного гормону В-типу в пацієнтів із пошкодженням міокарда (Chen et al., 2020). Іншою причиною гострого неішемічного ураження міокарда є ТЕЛА. Аналіз даних 184 пацієнтів, що перебували у ВІТ із пневмонією при COVID-19, продемонстрував, що ТЕЛА була найчастішим тромботичним ускладненням (81%) (Klok et al., 2020).

Ще одним потенційним механізмом, що призводить до гострого неішемічного пошкодження міокарда, є пряме ураження COVID-19 через рецептори АПФ2, які є в міокарді та являють собою функціональні рецептори для коронавірусу. У пацієнтів із СН має місце більша експресія АПФ2, що може пояснити наявний у них підвищений ризик ураження міокарда після COVID-19.

Гострий міокардит

На сьогодні опубліковано кілька серій випадків міокардиту, пов'язаного із COVID-19, за різних клінічних проявів (Escher et al., 2020; Wenzel et al., 2020). У пацієнтів із високою імунною відповіддю може розвинути гострий міокардит із виразним ураженням міокарда або кардіогенним шоком (Tavazzi et al., 2020).

Однак молекулярний аналіз показав відсутність геному вірусу SARS-CoV-2 у міокарді хворого з діагнозом COVID-19 та лімфоцитарним міокардитом, підтвердженим ендоміокардіальною біопсією (Sala et al., 2020). Тож згідно з поточними рекомендаціями ESC, вірусний міокардит є діагнозом виключення, який встановлюють лише у випадку, коли наявність вірусного геному доведено у зразках ендоміокарда разом із гістологічними результатами активного міокардиту (Saforio et al., 2013).

Таким чином, наразі існує мало доказів, що підтверджують пряме пошкодження міокарда в результаті інфікування COVID-19.

Тромбоемболія

Порушення згортання крові є визначальною ознакою тяжкої інфекції COVID-19, що проявляється тромбозом глибоких вен, ТЕЛА та ДВЗ-синдромом. Запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, зміна факторів згортання крові тощо спричиняють розвиток як артеріального, так і венозного тромбозу. В умовах COVID-19 кілька досліджень показали, що гіперзапальний

стан може призвести до виникнення мікротромбозу та внутрішньосудинної коагулопатії у легенях. Набуті антифосфоліпідні антитіла було виявлено у 45-90% пацієнтів із COVID-19, але точний механізм їх утворення і пов'язана з ним тромбогенність досі до кінця не з'ясовані (Tung et al., 2021).

В усіх госпіталізованих пацієнтів наявний ризик розвитку ВТЕ. Проте у хворих, в яких є ГРДС, тяжкий сепсис та/або вони перебувають у ВІТ, відзначено набагато вищий ризик через:

- фактори, специфічні для пацієнта, як-то вік, ожиріння, сепсис, гіпоксія, супутня респіраторна недостатність або СН;
- фактори, пов'язані з ВІТ, такі як седация, іммобілізація, використання вазопресорів або центральних венозних катетерів.

Коагулопатія відображає тяжкий перебіг захворювання та несприятливий прогноз, при цьому ДВЗ-синдром зареєстровано у 71% померлих із COVID-19 порівняно з лише 0,6% тих, хто вижив (Tang et al., 2020). Дослідження також показали, що вік і коагулопатія пов'язані з розвитком тромботичних ускладнень та вищою смертністю (Klok et al., 2020; Cui et al., 2020).

Згідно з даними останніх метааналізів, загальна частота ВТЕ, пов'язаної з інфікуванням коронавірусом, у госпіталізованих пацієнтів становить 15-21%. Цей показник у чотири рази вищий в осіб, які потрапили до ВІТ у критичному стані, порівняно з тими, хто не був госпіталізований до ВІТ (23-31 та 7-9% відповідно) (Dolhnikoff et al., 2020; Malas et al., 2020).

Повідомляється, що загальна поширеність ішемічного інсульту та ІМ становить майже 4% (Tan et al., 2021). У серії випадків COVID-19 (n=20) було зафіксовано гостру ішемію кінцівок протягом 3-місячного періоду (Bellosta et al., 2020). При аналізі даних 209 пацієнтів із тяжким COVID-19 виразний артеріальний тромбоз мав місце у 9,6% (de Roquetaillade et al., 2021).

Щоб пом'якшити протромботичний стан, асоційований із COVID-19, у поточних рекомендаціях йдеться про необхідність призначення стандартної тромбопрофілактики низькомолекулярним, нефракціонованим гепаринами або фондапаринуксом замість пероральних антикоагулянтів усім пацієнтам, екстрено госпіталізованим із приводу COVID-19, за відсутності протипоказань (ESC, 2021; Moores et al., 2020). Низькомолекулярний і нефракціонований гепарини мають протизапальну дію, завдяки якій здатні пригнічувати викликані ФНП-α запальні реакції та частково інгібувати вивільнення ІЛ-6 й ІЛ-8 (Young, 2008).

У деяких дослідженнях повідомлялося, що гепарин зв'язується з S-білком SARS-CoV-2, таким чином потенційно блокуючи клітинну інвазію (Mycroft-West et al., 2020; Tree et al., 2021). Є дані, що фібринолітична терапія активатором тканинного плазміногену при рефрактерному гострому ураженні легень, викликаному COVID-19, і ГРДС корелює із покращенням оксигенації, вентиляції та гемодинамічного статусу (Arachchillage et al., 2020).

Проте оптимальна тромбопрофілактика, включно з режимом, інтенсивністю та тривалістю, ще не встановлена. Також достеменно не доведено роль прямих пероральних антикоагулянтів у таких хворих, але їх використання чим далі поширюється. Аналогічно, точну роль фібринолітичної терапії для пацієнтів у критичному стані ще належить з'ясувати. Результати поточних рандомізованих клінічних досліджень допоможуть прояснити ці невизначеності (Talasaz et al., 2021).

Гостра СН: дисфункція правого шлуночка при COVID-19

Все більше досліджень демонструють розвиток СН у пацієнтів із COVID-19

навіть без наявних раніше ССЗ (Chen et al., 2020). В осіб, інфікованих SARS-CoV-2, може спостерігатися гострий COVID-19-асоційований серцево-судинний синдром, який, окрім інших проявів, також охоплює весь спектр симптомів гострої СН (Hendren et al., 2020). Серед госпіталізованих хворих на COVID-19 частота гострої СН варіювала від 23 до 33% (Arentz et al., 2020).

В умовах COVID-19 має місце підвищений ризик дисфункції правого шлуночка (ПШ) через його фізіологічний зв'язок із малим колом кровообігу. Порушення функції та недостатність ПШ у пацієнтів із COVID-19 можуть спричинити:

- швидке погіршення гемодинаміки;
- аритмії;
- раптову смерть.

Ранні патологоанатомічні дослідження осіб із тяжкою формою COVID-19 показали ознаки дилатації ПШ (Varga et al., 2020; Fox et al., 2020).

У міру розвитку пандемії все більше ехокардіографічних досліджень демонструють, що у хворих на COVID-19 відзначені дилатація (12-15%) й дисфункція ПШ (16-35%), а також підвищення систолічного тиску в легеневій артерії, навіть за відсутності кардіоміопатії. Ремодельовання ПШ у цих пацієнтів асоційоване із більш ніж дворазовим підвищенням ризику летальних наслідків (Kim et al., 2020; Soulat-Dufour et al., 2021).

Таким чином, зазначені дані підкреслюють важливість клінічної оцінки дисфункції ПШ та можливість стратифікації ризику в пацієнтів із COVID-19 на її основі (Konstantinides et al., 2020).

Аритмії

Аритмії є частим ускладненням у пацієнтів із COVID-19. За даними аналізу низки ранніх випадків госпіталізованих хворих, частота аритмій становила 8-17% у ВІТ та 44-60% — із летальним наслідком (Du et al., 2020; Parwani et al., 2021). Результати нещодавнього міжнародного опитування понад 4500 осіб показали, що аритмії виникли у 18% випадків, при цьому фібриляція/тріпотіння передсердь виявилися найпоширенішими при COVID-19 (Coromilas et al., 2021).

Як свідчать G.A. Lanza et al. (2021), фібриляція/тріпотіння передсердь, блокада лівої ніжки пучка Гіса, ознаки на електрокардіограмі, що вказують на гостре перевантаження тиском у ПШ, передчасне скорочення шлуночків, а також відхилення сегмента ST пов'язані зі збільшенням вмісту тропоніну та смертністю у пацієнтів із COVID-19. Небезпечні для життя аритмії (шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати у 4-6% госпіталізованих хворих на COVID-19, частіше — за наявності підвищеного рівня сТн (Coromilas et al., 2021).

Тож діагностичне дослідження при ураженні міокарда завжди має супроводжуватися одночасним моніторингом ритму (Varma et al., 2021).

Хоча точна природа цих аритмій наразі невідома, є п'ять патофізіологічних станів, що супроводжують COVID-19 і можуть спричинити розвиток аритмій:

1. Раніше наявні проаритмічні стани (структурні захворювання серця, порушення іонних каналів) (Kytomaa et al., 2019).

2. Прямий кардіотропний ефект вірусу SARS-CoV-2 або гіперзапальна реакція, яку він викликає (Lazzerini et al., 2020; Gao et al., 2021).

3. Кардіореспіраторна нестабільність, що потребує застосування інтенсивної терапії та ШВЛ (Varma et al., 2021).

4. Фармакологічна терапія препаратами, які подовжують інтервал QT (Rosenberg et al., 2020).

5. Залишкова дисфункція міокарда, ризик розвитку аритмії та патології серця після COVID-19 (Varma et al., 2021).

Сучасні уявлення про ураження серцево-судинної системи на тлі COVID-19 та постгострі наслідки

Початок на попередній стор.

Зупинка серця

Як внутрішньо-, так і позалікарняна зупинка серця є частим явищем у хворих на COVID-19 в тяжкому/критичному стані та пов'язана з поганою виживаністю, особливо серед жінок і чоловіків віком ≥ 80 років (Hayek et al., 2020).

Початковий досвід роботи у лікарні м. Ухань (Китай) продемонстрував дуже низький показник виживаності після госпітальної зупинки серця у пацієнтів із COVID-19 (лише 4 із 136 осіб вижили протягом 30 днів) (Shao et al., 2020). Нещодавнє дослідження, проведене у Швеції, включало 3027 хворих, які перенесли зупинку серця: поза лікарнею – 64,3%, госпітальну – 35,7%; особи із COVID-19 мали у 3,4 та 2,3 рази вищий ризик 30-денної смертності відповідно порівняно з неінфікованими пацієнтами (Sultanian et al., 2021).

Дихальна недостатність і протромботичні явища, широко описані у пацієнтів із COVID-19 в зазначених роботах, ймовірно, є основними причинами внутрішньолікарняної зупинки серця. Хоча немає прямих доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо викликає зупинку серця, цитокіновий шторм здатний потенційно призвести до розвитку поліорганної дисфункції та зупинки серця.

У нещодавньому дослідженні II фази блокування сигнального шляху ІЛ-6 за допомогою тоцилізумабу зменшувало системне запалення після зупинки серця і показало очевидний кардіопротекторний ефект (Meyer et al., 2021).

Клінічні випробування й методи терапії при COVID-19

На сьогодні вже проведено чимало клінічних досліджень, присвячених вивченню різних методів лікування та профілактичних заходів при COVID-19. Підсумуємо найважливіші.

Ремдесивір

Згідно з результатами адаптивного дослідження АСТТ-1 та двох допоміжних GS-US-540-5774 і GS-US-540-5773, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) затвердило умовну реєстрацію ремдесивіру для лікування COVID-19 у дорослих із пневмонією, які потребують застосування додаткового кисню (Beigel et al., 2020; Spinner et al., 2020; Goldman et al., 2020). В АСТТ-1 було отримано найпереконливіші дані, які показали менший час до видужання у групі ремдесивіру порівняно із плацебо (10 та 5 днів відповідно), при цьому різниці щодо ризику смерті не спостерігалось.

Однак у листопаді 2020 р. ВООЗ випустила умовну рекомендацію проти застосування ремдесивіру в госпіталізованих пацієнтів, незалежно від тяжкості захворювання, оскільки наразі немає сильних доказів того, що препарат покращує виживання та інші результати у таких хворих (Rochwerg et al., 2020). Проміжні результати свідчать, що ремдесивір практично не впливає на летальність пацієнтів, які госпіталізовані з приводу COVID-19 (Pan et al., 2021).

Необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), щоб схвалити або спростувати цей метод лікування.

Кортикостероїди

У багатоцентровому рандомізованому відкритому випробуванні RECOVERY було показано нижчий рівень смертності від COVID-19 серед госпіталізованих пацієнтів, які отримували дексаметазон, ніж таких на стандартному лікуванні (Horby et al., 2021). Однак у підгрупі учасників, які на момент включення

у дослідження не потребували додаткової оксигенотерапії, не спостерігалось жодних переваг щодо виживаності у групі дексаметазону. Таким чином, ВООЗ рекомендує дексаметазон + ремдесивір або лише дексаметазон тільки для госпіталізованих пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 або у критичному стані. Якщо дексаметазон недоступний, замість нього можна використовувати альтернативні глюкокортикоїди, такі як преднізон, метилпреднізолон або гідрокортизон (Sterne et al., 2020; Rochwerg et al., 2020).

Результати відкритого РКД STOIC II фази продемонстрували, що раннє використання інгалаційного будесоніду порівняно зі звичайним лікуванням зменшувало ймовірність потреби невідкладної медичної допомоги та скорочувало час до видужання у дорослих амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19 (Ramakrishnan et al., 2021). Однак даних STOIC недостатньо для виключення ризику шкоди від застосування інгалаційних кортикостероїдів, таких як будесонід або циклесонід, в амбулаторних хворих із легким перебігом COVID-19, що мають нормальний рівень кисню.

Тому ЕМА (2021) не рекомендує використовувати інгалаційні кортикостероїди в цій популяції. Відповідно, потрібні надійніші докази клінічних досліджень, щоб встановити переваги інгалаційних кортикостероїдів у амбулаторних пацієнтів із COVID-19.

Хлорохін/гідроксихлорохін, азитроміцин, лопінавір/ритонавір

Під час раннього періоду пандемії гідроксихлорохін і хлорохін широко використовували для лікування пацієнтів із COVID-19. Проте дані невеликих досліджень, в яких оцінювали гідроксихлорохін, не продемонстрували його клінічних переваг (Rochwerg et al., 2020; Cavalcanti et al., 2020). Подальше масштабне багатоцентрове випробування RECOVERY показало, що 28-денна смертність госпіталізованих хворих із приводу COVID-19 на терапії гідроксихлорохіном була навіть вищою, ніж у групі звичайного лікування (62,9 та 59,6% відповідно) (Horby et al., 2020). Крім того, комбіноване застосування гідроксихлорохіну та антибіотика азитроміцину може подовжувати інтервал QT, що призводить до підвищення ризику раптової смерті та інших небажаних явищ (Guzik et al., 2020).

Окрім того, після огляду нових даних RECOVERY також не було виявлено сприятливого впливу лопінавіру/ритонавіру на 28-денну смертність госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням (RECOVERY Collaborative Group, 2020). Ці дані були підтверджені результатами проміжного дослідження Н. Pan et al. (2021). Тож було зроблено висновок, що схеми лікування ремдесивіром, гідроксихлорохіном, лопінавіром та інтерфероном мали незначний ефект або взагалі не впливали на смертність від COVID-19, початок ШВЛ та тривалість перебування у стаціонарі.

Ці невтішні результати підкреслюють важливість надання відповіді на запитання, чи доцільно застосовувати будь-який із цих препаратів особам із COVID-19 до завершення масштабних РКД.

Внутрішньогоспітальна імунomodulatoryна терапія

Інтенсивна гіперзапальна реакція на вірусні інфекції на ранніх стадіях пандемії сприяла перепрофілюванню кількох лікарських засобів, здатних модулювати імунну відповідь, зокрема інгібіторів ІЛ-1 (анакінра) або ІЛ-6

(сарілумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб) (Badimon et al., 2021). Останні випробування цих імунomodulatoryних методів терапії показали суперечливі результати (Rosas et al., 2021; Soin et al., 2021). Застосування тоцилізумабу часто асоціювалося з покращенням результатів і зниженням смертності, тоді як доказів ефективності анакінри, силтуксимабу або сарілумабу при COVID-19 наразі недостатньо (Gordon et al., 2021; Lescure et al., 2021).

Відповідно, потрібні подальші дослідження, щоб достеменно визначити характеристики учасників та захворювання, за яких імунomodulatoryна терапія може бути максимальною корисною. Ймовірно, доцільно звернути особливу увагу на вивчення взаємозв'язку ефектів цих препаратів із вихідними біомаркерами запалення, такими як ІЛ-1, ІЛ-6, СРБ тощо.

Нейтралізуювальні моноклональні антитіла для амбулаторних пацієнтів із високим ризиком COVID-19

Нові дані з приводу того, що стійка реплікація SARS-CoV-2 є предиктором тяжкого перебігу COVID-19, привели до розробки методів лікування, спрямованих на запобігання прогресуванню COVID-19 від початку інфекції. У трьох дослідженнях рання терапія нейтралізуювальними моноклональними антитілами (мАТ) – комбінацією казіривімабу та імдевімабу або бамланівімабу та етесевімабу – значно зменшувала вірусне навантаження SARS-CoV-2, випадки госпіталізації та смерті, пов'язаної з COVID-19, порівняно із плацебо в амбулаторних пацієнтів із нещодавно діагностованим COVID-19 без необхідності застосування додаткового кисню. Проте у госпіталізованих хворих, які потребували назальної високопоточної оксигенотерапії кисню або ШВЛ, не було показано ані користі, ані погіршення клінічних результатів. Можливим поясненням є те, що запалення і тромбоз, а не реплікація вірусу, відіграють суттєвішу роль на більш пізніх стадіях захворювання (Weinreich et al., 2021; Gottlieb et al., 2021).

ЕМА (2021) надала умовний дозвіл на реалізацію, а Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA, 2021) схвалило ці нейтралізуювальні мАТ із дозволом на екстрене використання у пацієнтів віком ≥ 12 років із COVID-19 легкого й середнього ступеня тяжкості, які не потребують кисневої терапії та мають високий ризик прогресування хвороби до тяжкої форми. Дані препарати можна застосовувати як для профілактики, так і для лікування інфекції SARS-CoV-2, оскільки вони призначені для блокування приєднання вірусу та проникнення до клітин людини, тим самим нейтралізуючи вірус.

Амланівімаб/етезевімаб і казіривімаб/імдевімаб є рекомбінантними нейтралізуювальними мАТ людського IgG1, не модифікованими у Fc-ділянках. Вони зв'язуються з різними ділянками рецептор-зв'язувального домену шипованого білка SARS-CoV-2, блокуючи зв'язування вірусу з рецептором АПФ2 на поверхні клітини-господаря (Marovich et al., 2020).

Лікування інгібіторами серинових протеаз

Камостату мезилат і нафамостату мезилат є клінічно доведеними інгібіторами TMPRSS2, які використовують для лікування панкреатиту та ДВЗ-синдрому. Нещодавно обидві сполуки були визначені як перспективна противірусна терапія при COVID-19 (Hoffmann et al., 2021). Дослідження на тваринах та клітинах

людини *in vitro* показали, що нафамостату мезилат, камостату мезилат та його активний метаболіт GBPA блокують TMPRSS2, таким чином пригнічуючи праймінг вірусного S-білка та, відповідно, злиття мембрани вірусу і клітини (Hoffmann et al., 2020; Deng et al., 2021).

Проте у нещодавньому невеликому багатоцентровому РКД використання 200 мг камостату мезилату не показало клінічного поліпшення, зменшення випадків потрапляння до ВІТ або смерті порівняно із плацебо у госпіталізованих хворих на COVID-19 (Gunst et al., 2021). Науковці сподіваються, що поточні клінічні випробування допоможуть оцінити, чи є камостату мезилат та нафамостату мезилат, застосовувані у вищих дозах або на дуже ранній стадії COVID-19, ефективними для зниження прогресування захворювання.

Клітинна терапія при COVID-19

Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC) і клітини, отримані з кардіосфери (CDC), широко вивчали для клінічного застосування в регенеративній медицині, а також щодо їх протизапальних, імунomodulatoryних, антифібротичних і регенеративних властивостей (Fernandez-Aviles et al., 2017). Вчені висунули припущення, що MSC та CDC можуть зменшувати запалення, ГРДС, послаблювати утворення рубців і фіброзу після пошкодження міокарда при COVID-19 (Singh et al., 2020; Lanzoni et al., 2021). Крім того, вважається, що оскільки MSC і CDC експресують низькі рівні АПФ2 і TMPRSS2, то є стійкими до інфекції SARS-CoV-2 (Leng et al., 2020; Schafer et al., 2021).

Дані, що підтверджують ефективність внутрішньовенного використання MSC, виділених із пуповини людини, у хворих на COVID-19 обмежені невеликими пілотними відкритими неконтрольованими дослідженнями (Shu et al., 2020; Leng et al., 2020). В них повідомлялося про зниження рівня запальних біомаркерів, таких як СРБ і цитокіни, поліпшення виживаності пацієнтів, а також зменшення фіброзу, пов'язаного із постгострим COVID-19. Однак результати, на жаль, не досягли статистичної значущості.

Докази стосовно ефекту введення алогенних CDC були отримані у когорті з шести пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які попередньо застосовували тоцилізумаб (Singh et al., 2020). У більшості хворих на коронавірус було відзначено сприятливий профіль безпеки та переносимості алогенних CDC, а також покращення клінічного статусу, зменшення вмісту прозапальних біомаркерів, сТн та D-димеру.

Однак перешкоджанням для застосування клітинної терапії може бути профіль безпеки препаратів при довгостроковому спостереженні. На сьогодні жодний агент MSC або CDC не схвалений для лікування COVID-19. Наразі тривають випробування, які допоможуть оцінити роль клітинної терапії у веденні осіб із COVID-19.

Постгострі наслідки COVID-19 Найчастіші ускладнення та задіяні механізми

Значна частка пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, повністю не видужують після виписки з лікарні та продовжують мати виснажливі симптоми, такі як стомлюваність, задишка, біль у грудях, серцебиття, тромбоемболічні явища, міалгія, тривога, депресія, а також погіршення якості життя (Nalbandian et al., 2021).

Тривалий COVID-19 може зберігатися місяцями за відсутності вірусної інфекції, а також відрізнятися за формою й тяжкістю (Sudre et al., 2021).

Ці постгострі наслідки COVID-19 викликають значне занепокоєння, оскільки потенційно охоплюють мільйони людей у всьому світі, підвищуючи інвалідизацію та витрати на охорону здоров'я.

В останніх дослідженнях було запропоновано розподіл на дві категорії для визначення постгострого синдрому COVID-19 (Shah et al., 2021; Huang et al., 2021):

1. Підгострий або стійкий симптоматичний COVID-19, який включає ознаки та симптоми тривалістю від 4 до 12 тижнів після гострої інфекції, що пов'язані з COVID-19.

2. Хронічний або постковідний синдром, який включає ознаки та симптоми, що зберігаються протягом більш ніж 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не пов'язані з альтернативними діагнозами.

Звіти про результати згідно з повідомленнями пацієнтів за період від 2 до 6 місяців після виписки з лікарні показали, що найпоширенішими симптомами були стомлюваність / м'язова слабкість (50-63%), кашель (15%), задишка, зокрема при навантаженні (23-43%), артралгії (27%), біль у грудях (22%), серцебиття/аритмії (5%), погіршення пам'яті (34%), тривога/депресія (23%), проблеми з концентрацією уваги (28%) та розлади сну (26-31%) (Carvalho-Schneider et al., 2021; Garrigues et al., 2020).

Також було виявлено, що у 14-30% осіб із COVID-19 розвивалися клінічні наслідки, які потребували медичної допомоги або госпіталізації протягом чотирьох місяців після гострої фази захворювання (Ayoubkhani et al., 2021; Daugherty et al., 2021).

Основні причини розвитку постгострих симптомів COVID-19 наразі ще недостатньо вивчені. Як відомо, можуть бути задіяні різні механізми, приміром пошкодження клітин через пряму вірусну інвазію, системне гіперзапалення, прокоагулянтний стан, що призводить до постзапального серцевого та легеневого фіброзу, порушення дифузійної здатності легень, серцева дисфункція, емболія з обмеженням легеневого кровотоку, постгостра ТЕЛА тощо (Han et al., 2021; Mendez et al., 2021).

Прогресування в часі, а також найчастіші симптоми та ускладнення постгострого COVID-19 узагальнено на рисунку 2.

Кардіальні ускладнення

Між COVID-19 і серцем існує двоспрямований зв'язок. У пацієнтів, які мають ССЗ, наявний підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 і смерті. З іншого боку, в осіб, які видужують від COVID-19, спостерігаються набряк міокарда, фіброз та пов'язані з цим ускладнення (Raman et al., 2021).

За даними магнітно-резонансної томографії, при медіані часу 71 день із моменту

встановлення діагнозу COVID-19 ураження міокарда було зафіксоване приблизно у 80% пацієнтів, а продовжуване запалення міокарда — у 60%, навіть за відсутності симптомів (Puntmann et al., 2020).

Слід зазначити, що в осіб, які одужали від COVID-19, були відзначені:

- нижча фракція викиду та більший об'єм ЛШ;
- незворотне пошкодження міокарда (некроптоз, фіброз);
- запалення перикарда.

Крім того, у підгрупі хворих, за даними ендоміокардіальної біопсії, спостерігалася активне лімфоцитарне запалення. Подібні результати були отримані в інших невеликих дослідженнях у пацієнтів, які одужали від COVID-19 (Rajpal et al., 2021; Kotecha et al., 2021).

Таким чином, ці дані підтверджують гіпотезу про те, що міокардіальна дисфункція є поширеною під час видужання від COVID-19. Результати щодо наявного фіброзу міокарда у таких пацієнтів викликають занепокоєння, оскільки СН як імовірний наслідок цього стану може призвести до виникнення серцевих аритмій. Відповідно, систематична оцінка міокардіального фіброзу (візуалізація / гістологічне дослідження) має бути обов'язковою частиною постгострого спостереження у пацієнтів із COVID-19.

Постгострі легеневі прояви та асоційований із ними ризик кардіальних подій

Когортні дослідження показали, що залишкове затемнення за типом матового скла та прогресування фіброзоподібних змін спостерігалися у третини пацієнтів за даними контрольної комп'ютерної томографії грудної клітки через шість місяців після перенесеного COVID-19 (Huang et al., 2021; Han et al., 2021). Крім того, порушення дифузійної здатності легень було найпоширенішою фізіологічною ознакою, яка зустрічалася частіше у хворих із фіброзоподібними змінами, що свідчило про наявність ураження мікросудин (Mendez et al., 2021).

Вплив залишкового тромбозу та потенційних гемодинамічних наслідків, таких як хронічна ТЕЛА, хронічна легенева гіпертензія і ремоделювання ПШ при COVID-19, мають бути додатково вивчені у майбутніх дослідженнях (Dhawan et al., 2021).

Постгострі тромбоемболічні явища

Більшість проведених досліджень були зосереджені на ризику тромбоемболічних подій під час гострої фази COVID-19,

тоді як на постгострій фазі захворювання — лише декілька. За даними F. Rashidi et al. (2021), сукупний ризик розвитку ВТЕ через 45 днів після виписки пацієнтів із лікарні після перенесеного COVID-19 становив 0,2%. В одноцентровому дослідженні кумулятивна частота тромбозу (включно з ТЕЛА, внутрішньосерцевим тромбозом та ішемічним інсультом) на 30-й день після виписки була 2,5% (Patell et al., 2020). Подібні результати спостерігалися в іншій когорті хворих (Salisbury et al., 2020).

Тромбоз, пов'язаний із COVID-19, свідчить про імунотромботичну патологію, безпосередньо через взаємодію з рецептором АПФ2 або опосередковано, викликаючи гіперзапалення. Аналогічно, ризик постгострих тромботичних наслідків COVID-19 може корелювати із тривалістю та тяжкістю гіперзапалення.

На жаль, відсутність даних про тривалість гіперзапального стану після гострої фази COVID-19, а також великих проспективних когорт хворих і РКД обмежує можливість стратифікації ризику виникнення постгострих тромбоемболічних подій.

Метаболічні наслідки COVID-19 та ЦД

Взаємозв'язок між COVID-19 і ЦД складний і двоспрямований. Пацієнти із ЦД мають підвищений ризик тяжкої форми COVID-19 та смертності. Своєю чергою COVID-19 порушує метаболізм глюкози, що є відомою ознакою системних інфекцій.

В осіб із COVID-19 описано вперше виниклий ЦД і тяжкі ускладнення раніше наявного ЦД, такі як (Rubino et al., 2020; Hayden, 2020):

- інсулінорезистентність;
- діабетичний кетоацидоз;
- гіперосмолярність;
- мікро- та макросудинні ускладнення.

J.A. Müller et al. (2021) виявили, що SARS-CoV-2 інфікує та реплікується в культурах клітин острівців Лангерганса підшлункової залози людини, викликаючи морфологічні, транскрипційні та функціональні зміни, зокрема зменшення кількості інсулін-секреторних гранул у В-клітинах та порушення секреції інсуліну, стимульованої глюкозою.

Таким чином, нині підтверджено гіпотезу про потенційний діабетогенний ефект інфекції SARS-CoV-2, що викликає занепокоєння, з огляду на те, що ЦД спричиняє розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Але є низка запитань, які потребують пошуку відповідей у майбутніх дослідженнях.

Приміром, чи погіршує COVID-19 природний перебіг хвороби у пацієнтів із наявним ЦД? Чи збільшує COVID-19 довготривалу схильність до діабетичного кетоацидозу? Чи можна вилікувати ЦД, пов'язаний із COVID-19, після гострої фази? Та багато інших.

Висновки та майбутні напрями для вивчення

У міру того, як поліпшується розуміння епідеміології, патофізіології та інших аспектів COVID-19, зростає консенсус із приводу того, що це — макро- та мікросудинне захворювання, тому через нього значно страждає СС-система.

На жаль, багато запитань на даний час все ще залишаються без відповідей та потребують розгляду в майбутніх дослідженнях. Найактуальніші з них наступні:

1. Чому пацієнти літнього віку, чоловіки та особи із кардіометаболічними факторами ризику піддаються підвищеному ризику тяжкого перебігу COVID-19?

Наявні дані вказують на те, що серед інших потенційних модифікаторів тяжкості захворювання у фокусі уваги мають бути такі чинники, як нездоровий спосіб життя, глікемічні розлади, ожиріння та малорухливість, що асоційовані з розвитком хронічного запалення низької інтенсивності. Воно своєю чергою може погіршити спричинену COVID-19 гостру органну недостатність. Тому важливо точно визначити фактори, які лежать в основі тяжкості та клінічних проявів коронавірусу. Відповідь на фармакологічні втручання також залежить від такого фактора, як старіння, що пов'язане з окислювальним стресом. Також із віком відбувається старіння імунної системи, що погіршує її відповідь на вірусне ураження.

2. Як краще справлятися із порушенням мікроциркуляції при COVID-19 і персоналізувати потенційні терапевтичні підходи?

Через персистенцію SARS-CoV-2 та вірусної РНК може виникати запальна реакція, що стимулює розвиток ендотеліальної дисфункції, прискорення атеросклерозу, гіперкоагуляцію та мікросудинний тромбоз. Тож необхідне виявлення нових та прогностичних біомаркерів у пацієнтів із COVID-19 у поєднанні з визначенням генетичних відмінностей та функціональних тестуванням.

3. Як пошкодження міокарда впливає на довгостроковий функціональний статус, якість життя пацієнтів та ризик аритмій? Що робить одних людей уразливішими за інших? Які біологічні механізми лежать в основі цього?

Слід зауважити, що кардіолог часто стикається зі зниженою толерантністю до фізичних навантажень на тлі COVID-19. А діагностичну та прогностичну роль фіброзу легень та міокарда при COVID-19 ще потрібно з'ясувати. Також необхідні систематичні спостереження за пацієнтами із COVID-19 із глибоким і повним визначенням клінічних та біологічних фенотипів хвороби. Це дозволить ідентифікувати осіб групи ризику, щоб забезпечити індивідуальний догляд з метою запобігання подальшій вразливості до вірусу та впливу довгострокових наслідків.

4. Чи мають безсимптомні пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, аналогічний і пропорційно підвищений довгостроковий ризик постгострих наслідків вірусу порівняно з такими із симптомним перебігом?

Орієнтовно у 25% осіб фізичні симптоми зберігаються через місяць після того, як вони перехворіли на COVID-19, а у 10% — через 12 тижнів. COVID-19 — це досить нова хвороба, яка штовхає наукову спільноту та світ загалом на «недосліджені території» та потребує застосування мультидисциплінарного підходу.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

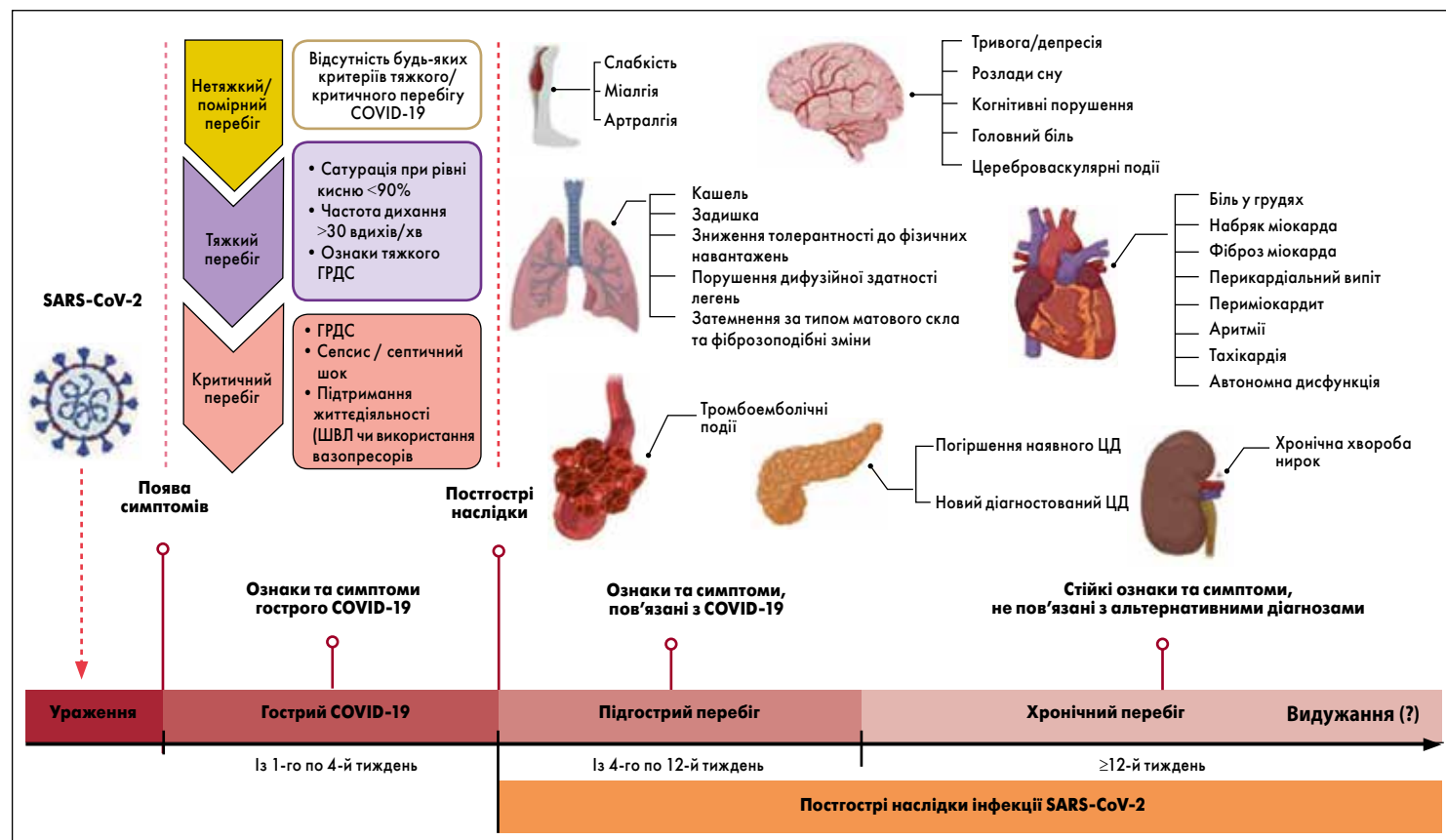


Рис. 2. Постгострі наслідки інфекції SARS-CoV-2: найчастіші симптоми та ускладнення

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



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

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу; для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.

Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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

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

