



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 3-4 (82-83)
2022 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук,
професорка

Катерина Амосова

Вибір антигіпертензивної
стратегії:
про що слід пам'ятати
лікарю-практику

Читайте на сторінці 3



Докторка медичних наук,
професорка

Олена Коваль

Рання лабораторна
діагностика і моніторинг
перебігу серцевої
недостатності: зміна
сучасних підходів –
запорука ефективного
лікування і покращення
прогнозу

Читайте на сторінці 6



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Федоров

Контроль
кардіоваскулярного
ризиків:
підсумки 2021 року

Читайте на сторінці 15



Докторка медичних наук,
професорка

Лариса Єна

Всебічне геріатричне
оцінювання:
що, кому,
для чого, як?

Читайте на сторінці 18

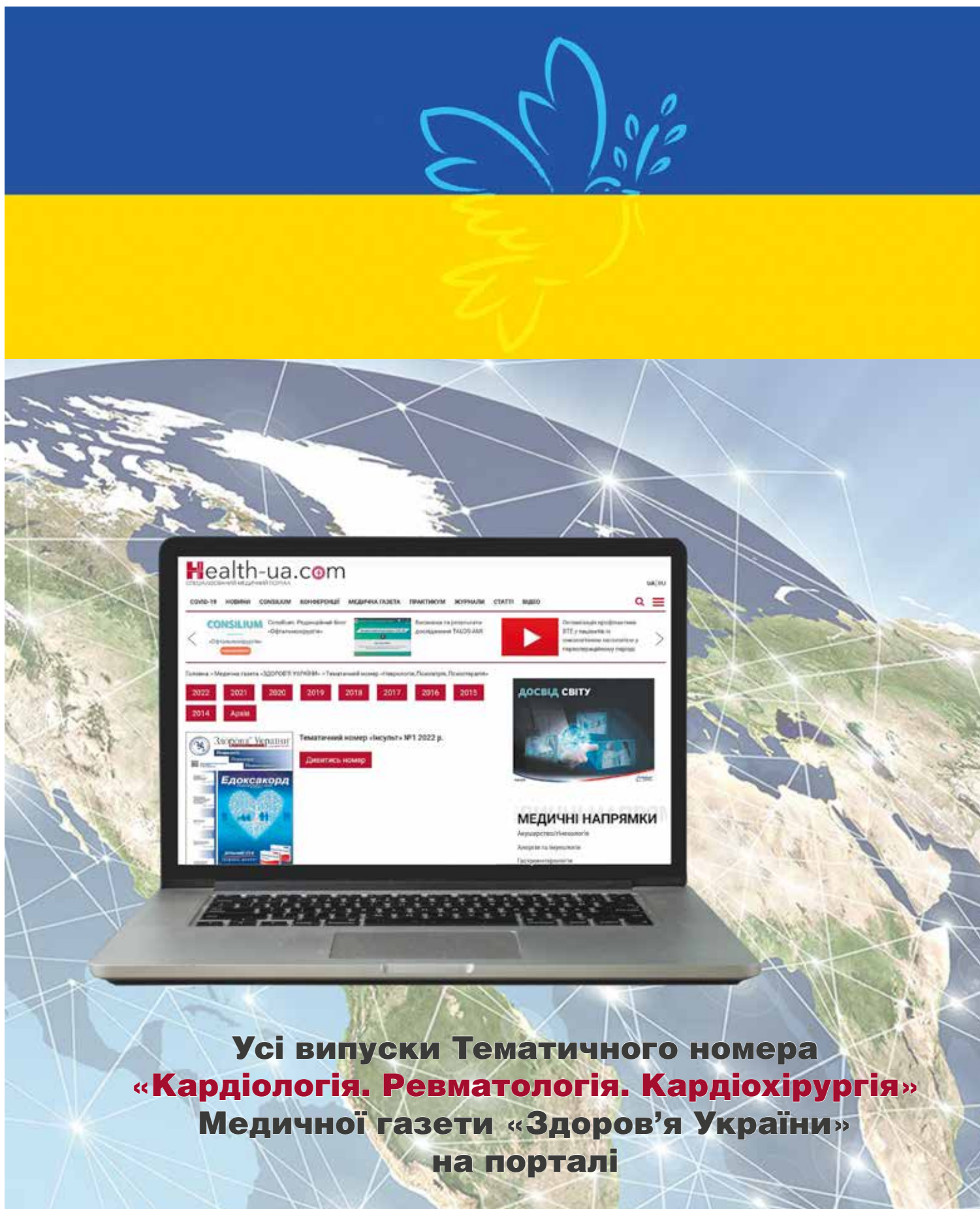


Доктор медичних наук,
професор

Сергій Коваль

Артеріальна
гіпертензія
воєнного часу

Читайте на сторінці 27



Усі випуски Тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»
Медичної газети «Здоров'я України»
на порталі

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



ДІОКОР® ДІФОРС®

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМІСТЬ НАДМІРНОГО ТИСКУ¹



УКРАЇНСЬКЕ
ВИРОБНИЦТВО
ЄВРОПЕЙСЬКОГО
РІВНЯ



1-Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2003;16(7):544-548. doi:10.1016/s0895-7061(03)00904-x. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДІОКОР. Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурікемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з ЦД або з порушенням функції нирок. Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту, збільшення рівнів ліпідів крові, гіпомagneмія, гіперурікемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосуванні засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу, імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. РП №UA/8318/01/02 і UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна. ДІФОРС (DIFORS). Діючі речовини: амлодіпін/валсартан; 1 таблетка містить амлодіпін 5 та 10 мг та валсартан 80 та 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестази. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 30 мл/хв/1,73 м²). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із ЦД або порушенням функції нирок. Вагітні або жінки, які планують завагітніти. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. РП №UA/12365/01/01, UA/12365/01/02, UA/12365/01/03. Виробник. ТОВ «Фарма Старт». Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах медичної тематики.

Вибір антигіпертензивної стратегії: про що слід пам'ятати лікарю-практику

Динамічний розвиток медичної науки та результати нових досліджень у різних галузях медицини стають підґрунтям для швидких та ефективних змін щодо підходів до терапії різних патологій. Як відомо, одним із найпоширеніших захворювань у світі є саме артеріальна гіпертензія (АГ). Понад половина дорослого населення має підвищений АТ, при цьому частина з них, навіть не знають про своє захворювання, що лише збільшує тягар важких серцево-судинних (СС) ускладнень серед популяції в майбутньому.

Про зміни стратегій лікування АГ впродовж останніх десятиліть та сучасні міжнародні підходи у своїй доповіді під час конференції «Асоціації превентивної та антиейджинг медицини» розповіла докторка медичних наук, професорка Катерина Миколаївна Амосова.

Чи варто змінювати сталу практику?

Одне з перших досліджень щодо активної стратегії зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 135–140 мм рт. ст. під назвою «The ACCORD» (2010) було проведено серед пацієнтів із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу з високим ризиком СС подій. Науковці вивчали, чи терапія спрямована на досягнення в учасників норми рівня систолічного тиску (120 мм рт. ст.) зменшуватиме кількість серйозних СС подій. За висновками дослідників, інтенсивна антигіпертензивна терапія (АГТ) не мала суттєвих клінічних переваг щодо зниження первинних СС подій або рівня смертності з будь-якої причини, проте асоціювалася з більшою кількістю небажаних ускладнень. Інше рандомізоване дослідження переваг інтенсивного або стандартного контролю АТ The SPRINT (2015) у пацієнтів (n=9362) без ЦД в анамнезі засвідчило, що серед осіб старше 50 років з АГ зниження САТ до цільового значення <120 мм рт. ст. порівняно зі стандартним цільовим значенням <140 мм рт. ст. призводило до значно нижчих показників первинних СС подій і смертності з будь-якої причини. Ці результати стали підґрунтям для оновлення 2017 року спільних рекомендацій Американського коледжу кардіологів (ACC) з Американським товариством серця (AHA). Зокрема, новим критерієм діагнозу АГ було визначено САТ >130 мм рт. ст. і ДАТ >80 мм рт. ст. Упродовж наступних років усі міжнародні настанови змінювали свої рекомендації відповідно до оновлених даних досліджень:

- Рекомендації ACC/AHA (2017) визначають цільовий рівень АТ для пацієнтів з АГ та СС ризиком <130/80 мм рт. ст.; для пацієнтів із неускладненою АГ та низьким СС ризиком <140/90 мм рт. ст.
- За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) у настанові «Артеріальна гіпертензія» (2018) цільовий рівень АТ для загальної популяції має бути <130/80 мм рт. ст.; для осіб віком до 65 років <120-129/80 мм рт. ст. і старше 65 років <130-139/90 мм рт. ст.
- У настанові Міжнародного товариства гіпертензії (ISH, 2020) визначено першим кроком – рівень АТ протягом перших трьох місяців захворювання <140/90 мм рт. ст.; наступним кроком, після трьох місяців від початку захворювання, <130/80 мм рт. ст. Для осіб віком старше 65 років цільовим АТ зазначено <140/90 мм рт. ст.
- Послідовні кроки у протоколі ESC-Профілактика (2021) рекомендують на першому етапі для всіх пацієнтів утримувати САТ <140 мм рт. ст.; при задовільній переносимості терапії надалі визначати цільовий рівень САТ <130 мм рт. ст. Для осіб віком старше 70 років САТ слід підтримувати на рівні <140 мм рт. ст.

Як розпочинати медикаментозне лікування пацієнтів з АГ?

Важливим інструментом у роботі лікаря та визначення тактики медикаментозної терапії є шкали SCORE та ASCVD для оцінювання ризику виникнення несприятливих СС подій. Додаткові інструменти визначення СС ризиків допомагають лікарю сформулювати

оптимальну мету зниження АТ та швидкість її досягнення. Рекомендації щодо початку терапії, зазначені у сучасних настановах, включають: ACC/AHA (2017) – розпочинати лікування *одразу* після встановлення діагнозу АГ I ступеня у пацієнтів із високим СС ризиком або через 6 міс. після корекції способу життя у пацієнтів із низьким ризиком; ESC-АГ (2018) – необхідність початку терапії у пацієнтів із високим нормальним АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.) та *дуже* високим ризиком несприятливих СС подій; ISH (2020) – терапію розпочинати *одразу* при АГ I ступеня у пацієнтів із супутніми СС захворюваннями та через 6 міс. від початку захворювання в осіб без ускладнень. Остання міжнародна настанова ESC-Профілактика (2021) рекомендує розпочинати терапію одразу з поєднання двох препаратів. Для вищої комплаєнтності пацієнта важливо, щоб така комбінація була в одному лікарському засобі, дозування препаратів – залежно від ступеня АГ. Основою цієї комбінації має бути інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним діуретиком (ТД).

Як зробити оптимальний вибір серед блокаторів ренін-ангіотензинової системи?

Останнім часом серед науковців точилися активні дискусії щодо визначення переваг іАПФ або БРА. У декількох метааналізах із порівнянням окремо іАПФ з плацебо (контрольна група) частота виникнення інфаркту міокарда (ІМ) була нижчою у групах іАПФ. Водночас в інших метааналізах із порівнянням БРА з плацебо частота ІМ у групі БРА була вищою, що може ускладнити вибір лікаря. Однак чітку відповідь можуть дати лише прямі порівняння іАПФ та сартанів у дослідженнях.

Метааналіз рандомізованих досліджень із прямим порівнянням ефективності іАПФ та БРА не виявив жодної різниці в результатах, зокрема щодо інфаркту міокарда, за винятком меншого на 29% ризику відміни препарату через відсутність побічних реакцій БРА (Bangalore et al., 2016). У великому обсерваційному дослідженні Ko et al. (2019) із прямим порівнянням результатів лікування пацієнтів з АГ іАПФ і сартанами після перенесеного ІМ (n=59 353) виявили, що терапія БРА мала нижчі показники несприятливих СС наслідків серед літніх з ІМ порівняно з іАПФ, а саме смерть від СС ускладнень/госпіталізація через ІМ або нестабільну стенокардію на 14% нижче, а ризик СС смертності на 31 % нижче, ніж іАПФ (табл.). При аналізі використовували найсучасніший статистичний метод обробки даних для унеможливлення упередженості потрапляння пацієнтів до тієї чи іншої групи і врахування всіх інших чинників із можливим впливом на результати. В обсерваційному дослідженні з прямим порівнянням ефективності і переносимості іАПФ і БРА у пацієнтів з АГ не виявлено статистично значущої різниці щодо ефективності зазначених препаратів при ІМ, СН, інсульті або важких СС подіях (рис.) (Chen et al., 2021). Статистична обробка результатів дослідження унеможливила ефект упередженості, який міг би бути пов'язаний із відсутністю рандомізації. Водночас БРА мали кращий профіль безпеки з меншим ризиком розвитку гострого панкреатиту, ангіоневротичного набряку, кашлю та шлунково-кишкової кровотечі.



К.М. Амосова

Які рекомендації щодо лікування АГ у пацієнтів із коморбідними захворюваннями?

Відповідно до рекомендацій міжнародних настанов при метаболічному синдромі та ЦД 2-го типу в терапії АГ слід застосовувати схему блокатор ренін-ангіотензивної системи (РАС) із ТД і БКК. За наявності стабільної ІХС або хронічного коронарного синдрому призначають блокатор РАС в комбінації з бета-блокатором, а за пароксизмальної і персистуючої ФП в останніх рекомендаціях американського коледжу і асоціації кардіологів (2017) передбачено використовувати для лікування АГ у цих пацієнтів конкретно БРА (*клас Іа, рівень доказовості В*). При хронічній серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду (ФВ) показано лікування ТД, але в осіб зі зниженою ФВ – бета-блокаторами. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок в анамнезі для терапії АГ використовують блокатор РАС.

Як обрати ефективний і безпечний БРА?

Нині велика кількість рандомізованих клінічних досліджень підтверджує ефективність валсартану. Оскільки більшість пацієнтів з АГ має коморбідні стани, серед яких частим є ожиріння, актуальним стало дослідження NAVIGATOR (2010), у якому вивчали вплив препаратів БРА (зокрема, валсартану) на зниження ризику розвитку ЦД і СС подій у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози. За даними дослідження, разом зі зміною способу життя одноразова добова доза валсартану на 14% знижувала ризик діабету, але не серцево-судинних подій у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози та встановленими серцево-судинними захворюваннями або чинниками ризику.

Інші великі дослідження, як-от Val-HeFT (2001) та VALIANT (2003), довели переваги застосування валсартану в пацієнтів із СН і супутнім ІМ або станом після перенесеного останнього. Комбінація валсартану з амлодіпіном продемонструвала високу ефективність щодо зниження АТ, що підтверджують результати дослідження The EXCITE (2014).

Для лікарів-практиків також корисно знати, що застосування фіксованої комбінації валсартану з амлодіпіном допомагає забезпечити антигіпертензивний ефект упродовж 24 годин до отримання пацієнтом наступної дози препарату (Qi-Fang Huang et al., 2019).

Що робити, коли не вистачає антигіпертензивної терапії для корекції АТ?

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких не відбулося відчутного зниження АТ після призначеної адекватної терапії. У такому разі лікарю насамперед треба заспокоїти пацієнта та з'ясувати: прихильність пацієнта до лікування; режим контролю АТ вдома; правильність використання медичного приладдя для вимірювання тиску; зміни у режимі життя та харчування (зокрема, збільшення вживання солі, алкоголю, тютюнопаління тощо) протягом останнього часу.

Перш ніж визначитися з подальшою стратегією терапії пацієнта, слід призначити добовий моніторинг АТ (ДМАТ). За результатами обговорення та обстеження обрати тактику підвищення дози фіксованої комбінації, яку попередньо отримував пацієнт, або призначити додатково третій препарат з основних класів АГП. У разі, якщо для корекції АТ не достатньо потрійної комбінації, слід обов'язково повторити ДМАТ та виключити причини вторинної АГ перед призначенням додаткового четвертого антигіпертензивного засобу.

Довідка «ЗУ»

Сьогодні на фармацевтичному ринку України препаратом фіксованої комбінації валсартану з амлодіпіном, що повністю відповідає стандартам лікування більшості категорій пацієнтів з АГ, є **Діфорс** від Європейської компанії ACINO. Препарат забезпечує у пацієнтів з АГ ефективне зниження АТ, при цьому не чинить вплив на частоту пульсу. У більшості пацієнтів після застосування внутрішньо разової дози препарату (1 таблетка препарату **Діфорс 80** або **Діфорс 160**, або **Діфорс XL**) початок антигіпертензивної активності спостерігається приблизно через 2 год, а максимальне зниження АТ досягається через 4-6 год. Антигіпертензивний ефект зберігається понад 24 год після приймання разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект триває протягом 2–4 тижнів і тримається на досягнутому рівні при тривалому застосуванні Діфорсу.

Підготувала **Ольга Загора**

UA-DIFO-PUB-102022-012



Таблиця. Порівняння результатів у групах іАПФ і БРА					
Результати у іАПФ- та БРА-групах					
Рік спостереження	Оцінка іАПФ (%)	Оцінка БРА (%)	Оцінка БРА (%)	Forest plot	P-значення
СС смерть	3,7	2,8	1,31 (1,18-1,45)		<0,001
СС смерть / госпіталізація внаслідок інфаркту міокарда чи стенокардії	6,5	5,7	1,14 (1,05-1,23)		<0,001
Госпіталізація внаслідок інфаркту міокарда чи стенокардії	3,4	3,4	1,01 (0,92-1,12)		0,791
Госпіталізація через серцеву недостатність	3,3	3,2	1,03 (0,93-1,14)		0,541
Три роки спостереження					
СС смерть	9,9	8,6	1,16 (1,09-1,23)		<0,001
СС смерть / госпіталізація внаслідок інфаркту міокарда чи стенокардії	16,0	15,1	1,07 (1,02-1,12)		0,008
Госпіталізація внаслідок інфаркту міокарда чи стенокардії	8,1	8,3	0,98 (0,92-1,05)		0,552
Госпіталізація через серцеву недостатність	8,2	8,2	1,00 (0,94-1,07)		0,984
			0,5 1 1,5		
			Користь іАПФ		Користь БРА

Адаптовано за Bangalore S. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. Mayo Clin Proc. 2016 Jan. 91(1):51-60.

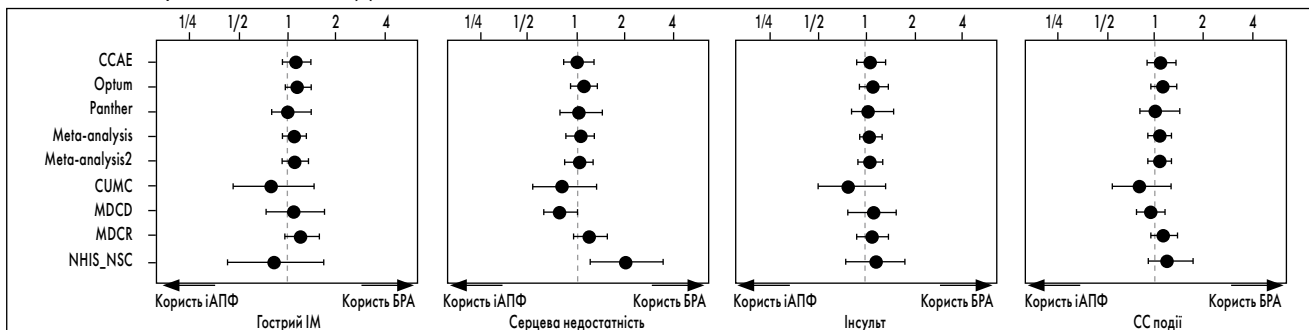


Рисунок. Ефективність іАПФ і БРА у пацієнтів з АГ

Адаптовано за Chen R. et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. Hypertension. 2021; 78: 591-603.

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер
«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., проф., академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., проф., заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., проф., директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., проф., 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., проф., академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д. мед. н., проф., 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., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., проф., завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.мед.н., проф., завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., проф., керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д.мед.н., проф., 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., проф., академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., проф., 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., проф., академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., проф., член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., проф., 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., проф., член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Директор – Черкасова Тетяна Володимирівна
Шеф-редактор – Паламарчук Юлія Віталіївна

Код ЄДРПОУ 41393830
Передплатний індекс: 37639

Адреса для листів:

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

Контактні телефони:

Редакція+38 (067) 234-81-49
Відділ маркетингу+38 (063) 599-39-91
Відділ передплати та розповсюдження+38 (095) 476-72-79

Газета віддрукована в ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
03162, м. Київ, вул. Зодчих, буд. 50 А, офіс 1

Підписано до друку: жовтень 2022 р.
Замовлення № 0257. 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 2023 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 +38 (095) 476-72-79
- 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 6 місяців – 477,50 грн
- на 1 рік – 949,00 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати
- надіслати адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
 - тел./факс відділу передплати +38 (095) 476-72-79
 - поштою «Видавничий дім «Здоров'я України» 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
 - електронною поштою: e-mail: podpiska@health-ua.com



Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»		Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.	
Код ЄДРПОУ [38419785]	П/р [UA253510050000026007628853200]	Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.	Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.
Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк»		Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк»	
Платник: _____		Платник: _____	
Поштовий індекс та адреса платника _____		Поштовий індекс та адреса платника _____	
Вид платежу		Вид платежу	
Період		Період	
Сума		Сума	
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».		Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	
Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія.		Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія.	
Кардіохірургія»		Кардіохірургія»	
(передплатний індекс – 37639)		(передплатний індекс – 37639)	
Касир		Касир	

ПОВІДОМЛЕННЯ

КВИТАНЦІЯ

Касир



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!



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Вибір антигіпертензивної стратегії: про що слід пам'ятати лікарю-практику.	3
Рання лабораторна діагностика і моніторинг перебігу серцевої недостатності: зміна сучасних підходів – запорука ефективного лікування і покращення прогнозу О.А. Коваль, д.мед.н., проф.	6
Особливі можливості моксонідину в лікуванні артеріальної гіпертензії Ю.В. Зінченко, д.мед.н., Т.В. Міхалева, к.мед.н.	8
Ключові принципи ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті	11
Контроль кардіоваскулярного ризиків: підсумки 2021 року.	15
Переваги терапії рампірилом у пацієнтів з інфарктом міокарда та серцевою недостатністю	16
Всебічне геріатричне оцінювання: що, кому, для чого, як? Л.М. Єна, д.мед.н. проф.; Г.М. Христофорова, к.мед.н.	18
Нормалізація вмісту калію в організмі як профілактика серцево-судинних захворювань	21
Лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок: ключові положення оновлених рекомендацій	22
Артеріальна гіпертензія воєнного часу С.М. Коваль, д.мед.н. проф.	27
Комбінована терапія дисліпідемії езетимібом і розувастатином: що нам відомо?	28
Дієві допоміжні засоби на основі магнію і калію в терапії пацієнтів кардіологічного профілю	31
Порівняльна оцінка ефективності та безпеки едоксabanу і варфарину в пацієнтів групи високого ризику із фібриляцією передсердь	37
РЕВМАТОЛОГІЯ	
Глюкокортикоїди: стратегії дозування та деескалації терапевтичної дози	33
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів при COVID-19 О.О. Мельник, к.б.н.	34

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.



Рання лабораторна діагностика і моніторинг перебігу серцевої недостатності: зміна сучасних підходів — запорука ефективного лікування і покращення прогнозу

Суттєві нові можливості у лікуванні серцевої недостатності (СН) — це, насамперед, правильна і швидка їх реалізація, яку відмінно розуміють світові фахівці. Це призвело до майже одночасної появи нових рекомендацій щодо хронічної СН (ХСН) по обидва боки океану (ESC, 2021; АСС/АНА, 2022). У згаданих настановах відображено нове визначення СН, запропоновано нову класифікацію та алгоритми ранньої діагностики.

Згідно з найновішим універсальним світовим визначенням СН є комплексним клінічним синдромом зі симптомами та ознаками, що є наслідками будь-яких структурних або функціональних порушень тиску наповнення шлуночків або викиду крові як упродовж навантаження, так і у стані спокою. У зв'язку з можливостями раннього лікування задля запобігання розвитку, прогресуванню СН, а також покращення виживання і якості життя пацієнтів із уже наявною СН, запропоновано виділяти і діагностувати її ранні стадії: стадію А, або стадію ризику розвитку СН, та стадію В перед-СН. Водночас симптоматичний перебіг СН розглядають як стадії С і D, що означає важку прогресуючу і термінальну СН. З погляду ранньої діагностики особливої уваги потребують стадії А і В, оскільки на цих етапах неможливо обійтися без додаткових методів дослідження. Стадія А — це **безсимптомні** хворі, які мають структурні захворювання серця (АГ, атеросклеротичні ССЗ, діабет, метаболічний синдром, ожиріння, кардіоміопатії в родині). Ще однією групою хворих, яка невпинно зростає, є більшість пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які зазнали кардіотоксичного впливу базисної терапії. Стадія В — перед-СН: також хворі без наявних симптомів зі структурними захворюваннями серця, але вже зі зниженими фракцією викиду (ФВ), локальним і глобальним стрейном (GLS), гіпертрофією шлуночків, підвищеним тиском наповнення за інвазивними вимірами або даними доплерівської ехокардіографії, які вказують на підвищення тиску наповнення. Іншою групою пацієнтів із перед-СН є **безсимптомні** хворі з позитивними біомаркерами ушкодження міокарда і, особливо, розтягнення камер

серця та підвищеного тиску в них. Це пацієнти з підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів (НУП), як-от MR-proANP (Midregional pro-atrial natriuretic peptide), BNP (Brain natriuretic peptide), NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide). Також у межах цієї групи розглядають хворих із тривалим підвищенням рівня тропонінів без наявних інших патологій (гострий коронарний синдром (ГКС), міокардит, хронічна хвороба нирок (ХХН), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). У разі розгляду цих новітніх визначень слід зазначити, що для лікаря-практика відразу постає декілька питань щодо покращення виявлення та ведення таких хворих: наскільки поширеними є ранні стадії СН і який алгоритм ранньої діагностики є найкращим — визначення рівня НУП чи поглиблене функціональне дослідження?

За американськими даними 2022 року (CDC — Centers for Disease Control and Prevention) 115 млн хворих мають АГ, 100 млн — ожиріння, 26 млн — діабет та 125 млн хворі на атеросклеротичні ССЗ, тобто вважаються такими, що мають ризик розвитку СН — стадію А. Після пандемії COVID-19 зросли можливості детекції ушкодження міокарда та посилилася увага щодо кардіотоксичності медикаментів поряд із виявленням запалення. Ці дані є підставою вважати, що сьогодні ми маємо також і збільшення кількості хворих зі стадією В — перед-СН. Із 2012 року в США зростає і вік-залежна смертність від СН; загальна смертність від СН підвищилася від 275 000 — 2009-го до 310 000 — 2014-го. Не меншим тягарем для суспільства є госпіталізації з приводу СН. Їхня кількість 2017 року становила 1,2 млн серед 924 тис. пацієнтів із СН, що становить 26% зростання. Щодо виникнення окремих типів СН, у США

спостерігаються різномірні тенденції: знижується частка хворих із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ) та зростає кількість хворих на СН зі збереженою ФВ (СНзБФВ), що потребує саме правильної ранньої лабораторної діагностики СН.

За даними європейських рекомендацій 2021 року, захворюваність на СН у Європі становить 5/1000 пацієнто-років для дорослих, а поширеність дорівнює 1,2%; у хворих <55 років близько 1%, а >70 років — навіть до >10%. Але це стосується тільки випадків клінічно маніфестної СН. Щодо клінічних фенотипів СН, то, за даними ESC Long-Term Registry амбулаторних пацієнтів (2021), частка СНзНФВ сягає 60%, 24% пацієнтів страждають на СН із помірно зниженою ФВ (СНпзНФВ) і 16% мають СНзБФВ. Понад 50% належать до жіночої статі. Тож можна зробити висновок, що ранні стадії СН є дуже поширеними, що потребує ранньої діагностики майже у кожного серцево-судинного хворого на прийомі; перевага надається саме лабораторній діагностиці, оскільки вона охоплює всі фенотипи СН, незалежно від ФВ за ехокардіографічними (ЕхоКГ) даними; необхідність сучасної та детальної ЕхоКГ на апараті експертного класу з відповідно досвідченим фахівцем для виявлення саме ранніх стадій загалом зрівнює, а можливо, і робить його вартіснішим, ніж швидке кількісне визначення лабораторних маркерів СН — НУП. І в цьому наш сьогоденний алгоритм ранньої діагностики СН повністю наближається до всіх сучасних світових рекомендацій. А вони свідчать, із найбільшою доказовістю 1-А, що першим і найважливішим і високоспецифічним тестом для діагностики СН або її виключення після клінічного обстеження хворого є саме визначення рівня НУП, а вже потім проведення ехокардіографії.



О.А. Коваль

А чи має значення визначення рівня НУП у хворих із стадіями С і D серцевої недостатності? Безперечно, що так.

Ось декілька основних клінічних сценаріїв доцільності визначення НУП:

- уперше діагностовано СН, без попередніх даних анамнезу — задля підтвердження правильності діагнозу;
- покращення або збереження/прогресування симптомів СН у хворого, який лікується, визначення НУП у динаміці задля оцінювання ефективності терапії, що застосовується, подальшого титрування дозового режиму, достатньої кількості класів препаратів, необхідності включення додаткової терапії, зокрема встановлення відповідних пристроїв, або трансплантації серця.

Аналогічні клінічні сценарії наявні і в діагностиці та лікуванні гострої/гострої декомпенсованої серцевої недостатності, водночас також важливе динамічне визначення рівня НУП — як під час встановлення діагнозу, так і виписки.

Отже, визначення рівня НУП є однаковою мірою обґрунтованим для пацієнта з підозрою на СН/наявною СН усіх форм, стадій і причин виникнення, як визначення рівня глюкози/глікованого Нб для діабету і холестерину ліпопротеїдів низької щільності для атеросклерозу. Але на відміну від цих захворювань, найважливіший показник рівня НУП у пацієнтів із СН сьогодні визначається рідко, а у великої частки хворих із багаторічною СН ніколи не контролювався.

Яке патогенетичне значення НУП, чому їх визначення є вкрай важливим при СН та який саме НУП треба визначати?

Існує ціла група НУП, серед яких найвивченішими і такими, що найчастіше використовують у клінічній практиці, є: BNP, NT-proBNP та MR-proANP. Серцева недостатність призводить до погіршення пружно-еластичних властивостей серцевого м'яза, внаслідок чого він не в змозі ефективно опиратися внутрішньому тиску крові і тим паче забезпечувати її ефективний

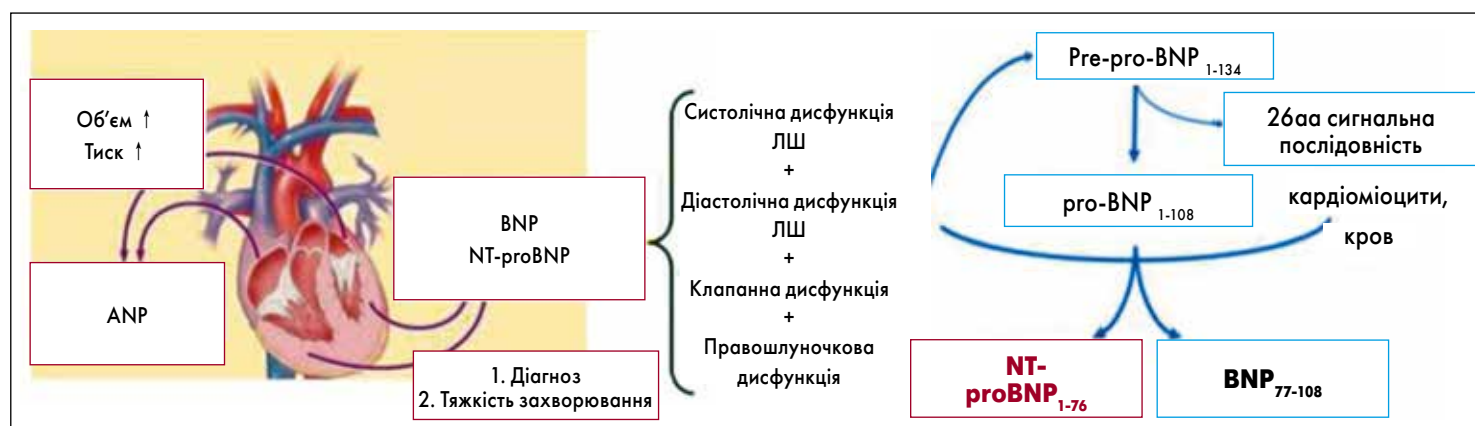


Рисунок. НУП як інтегральне лабораторне відображення гемодинамічних змін при СН

Примітка: ANP-передсердний НУП; BNP- мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP- NT-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду. Адаптовано за Mueller C. et al., 2019.

викид. Своєю чергою, починає зростати кінцево-діастолічний тиск у камерах серця, вони розтягуються. Відразу починається збільшення синтезу попередників НУП у міокарді передсердь і шлуночків, причому BNP та NT-proBNP синтезуються виключно в тканинах серця. Через зв'язування із численними НУП рецепторами, НУП посилюють натрійурез, діурез і вазодилатацію, покращують розслаблення міокарда та зменшують фіброз.

Отже, концентрація НУП є віддзеркаленням ранньої чутливої та специфічної регуляторної відповіді організму кількісним маркером наявності і важкості гемодинамічного стресу і СН. Їхня концентрація відповідає ступеню зростання кінцево-діастолічного тиску, внутрішньосерцевих тисків наповнення порожнин серця, які є домінантними тригерами розвитку СН (рис.).

НУП не є тільки маркером порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Значущий підйом їх концентрації зумовлюють і порушення діастолічної функції, функцій правого шлуночка (ПШ), клапанні порушення, підвищення АТ у легеневій артерії та виникнення аритмій, насамперед миготливої.

Повертаючись до питання, який НУП потрібно визначати, слід віддавати перевагу NT-proBNP через декілька причин. Порівняно з BNP NT-proBNP має більшу концентрацію завдяки тривалішому напівжиттю в плазмі (до 120 хв проти 20 хв), тому рівень його детекції ширший і розрізнявальна здатність визначення краща. Саме тому більша діагностична чутливість у важливих випадках ранньої діагностики стадій А і В СН. Важливі й технічні деталі визначення, що дають змогу отримати достовірні результати: рівень NT-proBNP зберігається у пробі стабільним протягом трьох діб (BNP — 4 години), що дає змогу сімейному лікарю транспортувати зі свого офісу декілька проб до лабораторії, а не обов'язково скеровувати кожного хворого до лабораторії для взяття аналізу.

Оскільки, на відміну від BNP, NT-proBNP не має фізіологічної активності, рівень BNP упродовж лікування часто підвищується, що не відображає реальної позитивної дії терапії, тому визначення NT-proBNP є основою для моніторингу ефективності терапії, наприклад, як це доведено під час лікування сакубітрилом/валсартаном (за ефективного лікування рівень BNP підвищується, а рівень NT-proBNP невпинно знижується).

Який діагностичний тест вибрати, оскільки в Україні їх існує декілька?

Найбільш дослідженим і популярним є чутливе, з великою відтворюваністю результатів, визначення рівня NT-proBNP у сироватці/плазмі за допомогою Elecsys NT-proBNP II, який пропонує переважна більшість акредитованих лабораторій України. Висока чутливість (<10 пг/мл) і дуже широкий діапазон визначення (до >35 000 пг/мл, а за потреби розведення проби 1:2 навіть до 70 000 пг/мл), низька варіабельність результатів надають лікарю об'єктивні можливості від точної ранньої діагностики СН до моніторингу вкрай тяжких випадків для своєчасного використання механічної циркуляторної

підтримки/трансплантації серця. Моніторинг кожного пацієнта має здійснюватися за допомогою одного і того самого діагностичного тесту, оскільки різні тест-системи можуть бути різними за чутливістю і давати інший результат.

Які рівні NT-proBNP слід вважати діагностичними?

В окремому консенсусному документі ESC (2019), який присвячений саме значущості визначення НУП, наведено дані щодо індивідуалізації оцінювання для виключення хибних діагностичних і прогностичних висновків (табл.).

Але ці дані не враховують стать хворих (у жінок назагал дещо вищі рівні), а також вплив різних коморбідностей. Що означає поняття «сіра зона»? Ця категорія пацієнтів потребує додаткового обстеження та уваги лікаря. У разі, коли визначено діагноз — помірна СН або СНзбФВ, лікар має розглянути інші причини підвищення рівня НУП.

У пацієнтів із гострою задишкою «сіра зона» спостерігається у 20% хворих, і 50% із них матимуть гостру СН. Серед інших причин — некардіальна патологія, що призводить до міокардіального стресу: легенева гіпертензія, дисфункція

правого шлуночка при ТЕЛА, пневмоніях, *cor pulmonale*.

Показники «сірої зони» тісно корелюють із наявною СН із клінічними симптомами (анамнез СН, використання діуретиків, фізикальні ознаки конгестії). Наявність ожиріння, метаболічний синдром зменшують діагностичний поріг рівня NT-proBNP приблизно на 50%, і навпаки, наявність ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв, фібриляції/тріпотіння передсердь збільшує діагностичний поріг, але більшою мірою це справедливо для хворих із СНзнФВ, оскільки у пацієнтів із СНзбФВ дані лишаються дуже обмеженими (Werhahn et al., 2021).

Висновки

Визначення рівня NT-proBNP є єдиним простим універсальним індикатором наявності СН, незалежно від її тяжкості та клінічного фенотипу і має проводитися кожному СС хворому, пацієнту з онкологічним захворюванням на базисній терапії. У разі виявлення СН потрібне його динамічне визначення для оцінювання ефективності терапії, прогнозу хворого і ризику госпіталізації, дуже бажано без зміни типу тест-системи.

Література

1. McDonagh T, Metra M. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. P. 3599–3726 DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heldenrich P., Bozkurt B. et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2022. Vol.79, № 17. P. e263—e421.
3. Daniels L.B., Meisel A.S. Natriuretic peptides. State-of-art-paper. *JACC*. 2007. Vol. 50. P. 2357–68. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
4. Mueler C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart failure Association of European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Failure*. 2019. Vol. 21. P. 715–731.
5. Werhahn S., Becker C., Mende M et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials/ *Eur J Heart Failure*. 2022. Vol. 9, № 1. P. 100–109. DOI: 10.1002/ehf2.13703.



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Всесвітня федерація серця настійно заперечує будь-яку користь алкоголю для здоров'я

Наукові дані, наведені у новому аналітичному звіті Всесвітньої федерації серця (WHF), не підтверджують поширену думку про те, що вживання алкоголю в малих та помірних кількостях корисне для роботи серцево-судинної системи. Зокрема, організація наголошує, що будь-який рівень приймання алкоголю може призвести до погіршення здоров'я. Так, за останні кілька десятиліть поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) майже подвоїлася, та алкоголь відіграв не останню роль у цьому процесі.

Висновки WHF наслідують нещодавній звіт на основі даних Глобального дослідження тяжкості хвороб, травм та факторів ризику, відповідно до яких не існує безпечного рівня споживання алкоголю. Було показано, що навіть невелика кількість спиртних напоїв підвищує ризик ССЗ, як-то ішемічна хвороба серця, інсульт, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія, аневризми та фібриляція передсердь.

Як заявила у пресрелізі **Моніка Арора**, членкиня комітету із захисту інтересів WHF, уявлення про алкоголь як необхідний атрибут яскравого суспільного життя відвернуло увагу від шкоди його приймання. А ось часті та широко розрекламовані заяви про те, що помірне вживання спиртних напоїв, наприклад, склянка червоного вина на день, може забезпечити захист від ССЗ, у кращому разі є дезінформацією, а у гіршому — спробою алкогольної промисловості ввести громадськість в оману щодо безпеки свого продукту.

За матеріалами www.medscape.com

Психічні розлади пов'язані з підвищеним ризиком смерті від серцево-судинних захворювань та цукрового діабету

Згідно з результатами нового дослідження, серед пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями ризик смерті зростає більш ніж удвічі, якщо вони мають супутню психіатричну патологію.

Неінфекційні хвороби, як-от цукровий діабет і серцево-судинне захворювання, є глобальною проблемою охорони здоров'я, на яку щороку припадає понад 40 млн смертей. Вчені використали національні реєстри Швеції, щоб проаналізувати дані понад 1 млн пацієнтів, народжених упродовж 1932–1995 рр., які мали діагноз хронічних захворювань легень, серцево-судинної патології та цукрового діабету. Понад чверть осіб, які брали участь у дослідженні, протягом життя мали будь-який супутній психічний розлад.

Протягом п'яти років після встановлення діагнозу неінфекційного захворювання 7% суб'єктів, включених у дослідження, померли від будь-якої причини, а 0,3% вкоротили собі віку. Ці ризики були більш ніж удвічі підвищеними у пацієнтів із супутніми психічними патологіями порівняно з тими, хто не мав такої коморбідності.

Супутні психічні розлади були пов'язані із вищою смертністю серед хворих за будь-яких причин (15,4–21,1%) порівняно із тими, хто не мав подібних станів (5,5–9,1%). Внаслідок зіставлення кожного пацієнта із братом або сестрою без психіатричної патології для врахування сімейних факторів ризику було виявлено стійку кореляцію коморбідних психічних захворювань із підвищеним рівнем передчасної смерті та самогубств.

Автори зазначають, що поліпшення оцінки, лікування та спостереження за особами з коморбідними психічними розладами може знизити ризик летальних випадків у пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями.

За матеріалами www.sciencedaily.com

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни²
- Ефективна нефропротекція³

2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes. // Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011;1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.- Vol. 12 (5). - P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006;60,3:315-320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівнянна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

Склад: діюча речовина: моксонідин; 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка. Р.П. № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Ю.В. Зінченко, д.мед.н., провідний науковий співробітник, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ
Т.В. Міхалева, к.мед.н., наукова співробітниця, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Особливі можливості моксонідину в лікуванні артеріальної гіпертензії

У матеріалі наведено дані щодо антигіпертензивної ефективності агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину, можливості його застосування як засобу монотерапії та комбінованого медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії. Розглянуто механізми антигіпертензивної дії препарату, його вплив на вуглеводний обмін, чутливість тканин до інсуліну. Моксонідин має органопротективну дію, а завдяки своїй здатності знижувати інсулінорезистентність, рекомендований для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із метаболічним синдромом, цукровим діабетом, ожирінням та в різних вікових групах. Препарат може успішно та ефективно використовуватися як при тривалому профілактичному лікуванні АГ, так і для усунення гіпертензивних кризів.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ серед дорослого населення в розвинених країнах світу коливається від 20 до 40% і збільшується з віком. Підвищений артеріальний тиск (АТ) виявляється у понад 50% чоловіків та жінок віком старше 60 років. Актуальність проблеми посилюється зі зростанням процесів урбанізації суспільства, що є передумовою розвитку чинників ризику, як-от стрес, гіподинамія, ожиріння, шкідливі звички і погіршення екології. Як відомо, АГ є одним із головних чинників ризику розвитку мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцево-судинних захворювань (ССЗ) [21].

Важливим завданням сучасного лікаря є забезпечення ефективного та безпечного лікування ССЗ, із дотриманням сучасних стандартів і рекомендацій, зважаючи на індивідуальні особливості пацієнта та персоналізований підхід [34].

Так, за останніми національними рекомендаціями та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), основна мета лікування АГ — максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і в такий спосіб — серцево-судинної смерті [21, 34].

Для реалізації поставленої мети необхідно досягнути цільового рівня АТ, знизити виразність наявних у пацієнта модифікованих чинників ризику або усунути їх (куріння, дисліпідемія, ожиріння та ін.), домогтися регресу виявленого ураження органів-мішеней і, нарешті, ефективно лікувати супутні захворювання, насамперед ІХС та цукровий діабет (ЦД). Наявність ІХС і ЦД 2-го типу у хворих на АГ означає високий або дуже високий серцево-судинний ризик. Тому антигіпертензивна терапія (АГТ), що обирається для таких пацієнтів, щонайменше, не має погіршувати перебіг супутніх захворювань.

Вибір лікарського засобу залежить від багатьох чинників, зокрема віку, статі та наявності супутніх хвороб. Сьогодні для лікування АГ рекомендовано п'ять основних класів АГП:

1. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
2. Блокатори рецепторів ангіотензину АТ1 (БРА).
3. Антагоністи кальцію (АК).
4. Бета-адреноблокатори (БАБ).
5. Діуретики.

Як додаткові класи для комбінованої АГТ можливо застосовувати альфа-адреноблокатори, агоністи імідазолінових І1-рецепторів із центральним механізмом дії та прямі інгібітори реніну [8, 12].

Раніше зазначали збільшення ризику розвитку інфаркту міокарда (для препаратів раувольфії), а також критичне погіршення периферичного кровообігу у хворих на ЦД із макроангіопатіями у відповідь на застосування неселективних БАБ. Крім того, деякі АГП, які ефективно знижують АТ, можуть чинити несприятливий вплив на вуглеводний і ліпідний обміни (неселективні БАБ, тіазидні діуретики).

Оскільки у патогенезі АГ важливу роль відіграє активація симпатичної нервової системи, для її лікування доцільно призначати препарати, які здатні знижувати симпатичну активність, — насамперед БАБ. Проте у частини пацієнтів таке призначення неможливе через наявність абсолютних або відносних протипоказань. У цій ситуації слід використовувати препарати центральної дії другого покоління, як-от селективні агоністи І1-імідазолінових рецепторів — моксонідин [2].

Механізм дії

Моксонідин є агоністом імідазолінових рецепторів. Зокрема, є три типи імідазолінових рецепторів [12, 13, 15]. Імідазолінові рецептори І-го типу локалізуються у центральній нервовій системі (у ядрах ретикулярної формації, ростральний вентролатеральний ділянки довгастого мозку). Їхня активація призводить до зниження активності симпатoadреналової системи, рівня норадреналіну та, отже, — рівня АТ, — завдяки зниженню периферичного судинного опору при одночасному зменшенні частоти серцевих скорочень. Локалізуються імідазолінові рецептори 2-го типу в симпатичних нервових закінченнях (регулюють вивільнення норадреналіну й адреналіну) та нирках (за їхньої стимуляції знижується рівень реніну плазми, забезпечується помірний натрійуретичний ефект). Імідазолінові рецептори 3-го типу виявлено в підшлунковій залозі (регулюють секрецію інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса).

Антигіпертензивна дія моксонідину також може підвищувати рівень передсердного натрійуретичного пептиду [8].

Фармакокінетика

При прийманні всередину 90% моксонідину абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація досягається через 60 хв [31]. Період напіввиведення моксонідину та його метаболітів становить 2,5 та 5 годин відповідно. Антигіпертензивна дія при цьому триває впродовж доби завдяки міцному зв'язуванню з І1-імідазоліновими рецепторами у довгастому мозку. Моксонідин екскретується переважно із сечею (упродовж 24 годин виводиться понад 90% препарату) шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції, і не кумулюється при тривалому застосуванні, зокрема в осіб із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості.

У пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менш ніж 10 мл/хв) концентрація моксонідину в плазмі може бути у кілька разів вищою порівняно з хворими з функцією нирок, що відповідає нормі.

Застосування у клінічній практиці

Антигіпертензивна дія після приймання 0,2-0,4 мг препарату починається через 30 хв, досягаючи максимуму через 2-5 годин і триває до 24 годин. Моксонідин не призводить до надмірного зниження АТ у нічний час, водночас ефективно попереджає підвищення АТ у ранні ранкові години.

У разі лікування моксонідином спостерігається зниження систолічного АТ на 20-30 мм рт. ст., діастолічного — на 10-20 мм рт. ст. Найбільший антигіпертензивний ефект досягається через 3 тижні терапії, його «вислизання» не фіксується [30]. На відміну від препаратів центральної дії першого покоління (зокрема клонідину), за припинення приймання моксонідину не відбувається синдрому відміни у вигляді «рикошетної» гіпертензії — АТ поступово повертається до початкового рівня [26].

Антигіпертензивна ефективність моксонідину є зіставною з такою у діуретиків, БАБ, АК та ІАПФ [17, 18, 20, 24, 35]. Відношення залишкового зниження АТ до максимального у моксонідину становить 70% [18]. Це дуже важливий показник, що свідчить про тривалість антигіпертензивного ефекту, а отже, і про можливість призначення препарату раз на добу.

W. Schwarz et al. продемонстрували, що терапія моксонідином у дозуванні 0,2 мг на добу в пацієнтів з АГ І і ІІ ступенів сприяє нормалізації АТ у 62% випадків. Ще у 36% хворих нормалізація АТ була досягнута зі збільшенням дози до 0,4 мг на добу. Максимальне зниження АТ фіксували на 3-му тижні терапії, досягнутий ефект зберігався впродовж року спостереження [30].

У пацієнтів літнього віку з АГ моксонідин призводить до м'якого, поступового зниження АТ, при цьому препарат добре толерується [22]. Важливо зазначити, що суттєвих відмінностей щодо ефективності та частоти побічних реакцій терапії у пацієнтів літнього віку і серед осіб більш молодого віку не встановлено.

Моксонідин також можна застосовувати у складі комбінованої АГТ. У дослідженні TOPIC, проведеному у Великій Британії, вивчали ефективність моксонідину як засобу монотерапії, так й у складі комбінованої терапії у 566 пацієнтів з АГ [33]. Так, за монотерапії моксонідином у дозуванні 0,2-0,4 мг на добу контролю АТ досягли 52% пацієнтів. При комбінованій терапії з гідрохлортіазидом (25 мг на добу), амлодипіном (5 мг на добу) або еналаприлом найефективнішим виявилось поєднання з другим препаратом.

J. Abellan et al. призначали моксонідин у дозі 0,4 мг 112 пацієнтам з АГ та ожирінням, у яких попередня АГТ була неефективною. Через 6 місяців встановлено зниження систолічного АТ в середньому на 23 мм рт. ст., діастолічного — на 12,9 мм рт. ст. Крім того, 63% учасників дослідження досягли цільового рівня систолічного АТ, а 86% — діастолічного АТ [7].

Застосування при неускладнених гіпертензивних кризах

Оскільки при призначенні моксонідину при АГ вищий початковий рівень АТ асоціюється з виразнішим його зниженням, активно вивчали можливість застосування препарату для усунення гіпертензивних кризів [1, 3]. За сублінгвального застосування моксонідину в дозі 0,4 мг значне зниження АТ спостерігали у 90% пацієнтів [3]. Істотне зниження систолічного та діастолічного АТ після одноразового приймання моксонідину фіксували



Ю.В. Зінченко

через 20 хв досягало максимуму через 1,5 год. За результатами дослідження AVES, моксонідин за одноразового приймання в дозуванні 0,4 мг значуще знижує рівень АТ через 30 хв [5].

Важливо, що після приймання моксонідину АТ поступово знижується (не більш ніж на 25% за початковий рівень), що є обов'язковою умовою безпечного лікування неускладнених гіпертензивних кризів. При цьому цей ефект зберігається впродовж 12 год (на відміну від капотприлу, тривалість дії якого не перевищує 6 год) [17, 32].

Органопротективна дія

Моксонідин може сприяти регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Цей ефект встановлено при лікуванні хворих на АГ моксонідином упродовж 6 місяців, водночас фракція викиду суттєво не змінилася [14]. Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка підтверджують результати експериментальних досліджень. Як зазначають дослідники, механізм впливу моксонідину на міокард може бути пояснений активацією імідазолінових рецепторів, що локалізуються в серці, регуляцією процесів апоптозу та стабілізацією ДНК [23].

У групі пацієнтів з есенціальною АГ та мікроальбумінурією (n=56) вивчали ефективність монотерапії моксонідином. Пацієнти отримували препарат у дозуванні 0,3-0,4 мг на добу впродовж 6 місяців. Моксонідин сприяв значущому зниженню АТ, зменшенню альбумінурії, концентрації тромбомодуліну в плазмі крові та інгібітора активатора плазміногену. Динаміку рівнів цих маркерів автори дослідження пов'язували з нормалізацією стану ендотелію на тлі лікування [16].

Клінічну та фармакоеконічну ефективність моксонідину і нітрєндипіну порівнювали у проспективному рандомізованому дослідженні. У ньому брали участь хворі на АГ, які страждали на хронічну ниркову недостатність. За 3 роки спостереження у пацієнтів, які отримували нітрєндипін, термінальна хронічна ниркова недостатність розвинулася у 38% випадків, а серед тих, хто приймав моксонідин — у 7%. Загальна вартість лікування моксонідином виявилася вчетверо нижчою за таку при лікуванні нітрєндипіном [19].

Ренопротективні властивості моксонідину підтверджують результати дослідження J. Radermacher et al. [25]. Серед пацієнтів, яким виконали алотрансплантацію нирки (n=601), терапія моксонідином призводила до зниження ризику недостатності алотрансплантату на 70%.

Установлено, що застосування моксонідину також може знизити частоту та тривалість пароксизмів фібриляції передсердь. Зокрема, 56 пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь отримували моксонідин або плацебо впродовж 6 тижнів (використовували перехресний дизайн) під контролем 48-годинного моніторингу електрокардіограми. На тлі лікування моксонідином виявлено значуще зниження діастолічного АТ та зменшення середньої тривалості епізодів фібриляції передсердь за добу з 28 до 16 хв. Автори припустили, що антиаритмічний ефект моксонідину пов'язаний з його впливом на симпатичну активність [10].

Метаболічні ефекти

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія — провідні ланки патогенезу метаболічного синдрому. Здатність моксонідину чинити вплив на чутливість тканин до інсуліну вивчали у кількох дослідженнях [27]. Так, G. Derosa et al. порівнювали ефективність моксонідину як засобу монотерапії та в комбінації з ірбесартаном у 99 хворих на АГ та ЦД. Упродовж трьох місяців усі пацієнти отримували моксонідин (0,2 мг), потім одним із них дозу

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

препарату подвоїли, іншим — додали ірбесартан (150 мг на добу). В обох групах зафіксовано значуще зниження АТ, однак лише в осіб, які приймали моксонідин у дозуванні 0,4 мг на добу, встановлено зниження рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, поліпшення індексу чутливості до інсуліну, а також достовірне підвищення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої густини [11].

Моксонідин модулює всі три типи імідазолінових рецепторів, і, відповідно, чинить комплексний вплив на рівень АТ і метаболічний профіль.

Вплив моксонідину на метаболічний статус продемонстровано у дослідженні ALMAZ. Описано, що чутливість тканин до інсуліну підвищувалася однаково при призначенні як моксонідину, так і метформіну [6, 9]. Терапія моксонідином супроводжувалася поліпшенням параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, зниженням рівня лептину, поліпшенням функції ендотелію та зменшенням маси тіла.

Ефективність та безпечність моксонідину у пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом оцінено у великому багаточентровому міжнародному дослідженні MERSY.

Майже у половини учасників дослідження після додавання до терапії моксонідину спостерігалось досягнення цільового рівня АТ, причому ефективність АГТ була вищою у жінок зі збереженою менструальною функцією, ніж серед осіб жіночої статі у постменопаузі (цільовий рівень АТ досягнуто у 73 і 41% випадків відповідно). У всіх пацієнтів фіксували значуще поліпшення показників, що характеризують вуглеводний і ліпідний обмін. Особливо вражаючим виявилось зниження рівня тригліцеридів — на 24% [4].

Вплив моксонідину на інсулінорезистентність пов'язують із його ефектами щодо симпатичної активності, що супроводжується зниженням гідролізу жирів, вмісту жирних кислот, частки інсулінорезистентних (тип ІІВ) волокон у скелетних м'язах, прискоренням метаболізму глюкози у тканинах. Саме підвищенням чутливості тканин до інсуліну можна пояснити значуще зниження маси тіла у пацієнтів із метаболічним синдромом, які брали участь як у дослідженні MERSY, так і в ALMAZ.

Застосування моксонідину сприяє активації ліполізу жирової тканини та зниженню маси тіла. Це продемонстровано у великому відкритому дослідженні CAMUS. 4005 хворих на АГ, які також страждали на ожиріння або метаболічний синдром, отримували моксонідин як засіб монотерапії та у складі комбінованої терапії. Крім гіпотензивного ефекту, моксонідин сприяв значущому зменшенню маси тіла. При цьому рівень її зниження залежав від початкового індексу маси тіла. За 8 тижнів спостереження на тлі терапії моксонідином маса тіла пацієнтів у середньому в групі знизилася на 1,4 кг, тоді як в осіб з ожирінням III ступеня — на 4 кг [29].

Застосування при хронічному обструктивному захворюванні легень

Як зазначають дослідники, моксонідин ефективно знижує АТ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, у яких нерідко виникають проблеми при призначенні БАБ та ІАПФ. Перші погіршують бронхіальну прохідність, другі — провокують кашель і посилюють бронхіальну обструкцію. Так, на тлі терапії моксонідином у 40 пацієнтів, які страждали на АГ та хронічне обструктивне захворювання легень, систолічний та діастолічний АТ знизився на 15,4 і 17,4% відповідно, при цьому більша частина хворих досягла цільового рівня АТ. Окрім того, покращилася гемодинаміка у великому та малому колах кровообігу [2].

Безпечність і толерування препарату

Порівняно з препаратами центральної дії першого покоління (резерпін, клонідин, гуанфацин, альфа-метилдопа), моксонідин має істотно меншу афінність до альфа-2-адренорецепторів у стовбурі мозку, тому при його застосуванні значно рідше виникають такі побічні ефекти, як сухість у роті та седация. До того ж їхня виразність через кілька тижнів зменшується.

Безпечність і толерування моксонідину проаналізовано за результатами 74 клінічних досліджень (370 тис. пацієнто-років). Найчастіші (більш ніж у 2 хворих) побічні ефекти моксонідину — сухість у роті, головний біль та слабкість. Частота інших побічних дій не перевищувала 1%. Зокрема, припинення приймання препарату через виникнення небажаних реакцій траплялося менше ніж у 4% випадків [28].

Клінічний випадок 1

Хвора Г., 80 років, госпіталізована до клініки зі скаргами на задишку при звичайному фізичному навантаженні, що посилілись за останній рік, загальну слабкість, швидко втомлюваність, набряк гомілок, похитування під час ходи, підвищення АТ до 230/120 мм рт.ст.

Діагноз при госпіталізації: ІХС — дифузний кардіосклероз. Постійна форма фібриляції передсердь. EHRA II. CHA₂DS₂-VASc — 4 бали. HAS-BLED — 4 бали. Виразна трикуспідальна недостатність. Гіпертонічна хвороба III стадії, 3-го ступеня, ризик 3. СН II А ст. зі збереженою ФВ ЛШ. Порушення толерантності до вуглеводів. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Хронічна хвороба нирок IIIA ст.: піелонефрит, двобічний нефроптоз I ст.

На гіпертонічну хворобу страждає понад 25 років, постійна форма ФП — 5 років.

Анамнез життя: оперативні втручання — екстирпація матки з придатками.

Лабораторні дослідження: Na — 139, K — 4,74, білірубін — 22, креатинін — 96, сечова кислота — 414, АсАт — 22, АлАт — 10, глюкоза — 4,6, глікований гемоглобін — 5,8 (норма до 5,6%), глікемічний профіль — 6,0-7,0-7,5 ммоль/л, клірес креатинину (за Кокрофт-Голтом) — 46.

Упродовж першого тижня госпіталізації реєстрували часті гіпертензивні кризи. Для зниження АТ використовували різні препарати (Каптопрес, ніфедипін та ін.), найефективнішим виявився Моксонідин Ксантіс. Слід зазначити, що дозування 0,4 мг препарату зумовлювало гіпотензію до 100/50 мм рт. ст. Під час стаціонарного лікування вдалося стабілізувати АТ, строго контролювати частоту серцевих скорочень і симптоми серцевої недостатності. Від хірургічного лікування хвора відмовилась. АТ при виписці — 130/80 мм рт. ст.

Для подальшого лікування рекомендовано продовжити приймання: бісопролол (5 мг) вранці; Телпрес (80 мг) вранці натще; Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) увечері; торасемід (10 мг) вранці натще (за потреби підвищення дози до 20 мг); спіронолактон (25 мг) вранці; ривароксабан (15 мг) під час вечері.

Зважаючи на наявність органічної кардіальної та супутньої патологій, пацієнтці призначено комбіновану АГТ, що охоплює кілька груп АГП. Пацієнтці необхідний ретельний контроль АТ, частоти шлуночкових скорочень, симптомів серцевої недостатності, а також підтримання належного функціонального стану антикоагуляції, метаболічних та електролітичних показників, оскільки неналежна терапія може посилювати перебіг захворювання. Сартани у комбінації із сечогінними не дозволяють дають змоги в належний спосіб контролювати АТ, а антагоністи кальцію мають побічні ефекти у вигляді набряків нижніх кінцівок, закріпів і почастішання шлуночкового ритму. Щоб стабілізувати та контролювати цільові рівні АТ було достатньо додаткового призначення моксонідину (0,2 мг). Хвора продовжує приймати призначену терапію понад 2 роки.

Клінічний випадок 2

Хворий П., 85 років, звернувся до клініки зі скаргами на головний біль, запаморочення, похитування під час ходи, на задишку під час звичайного фізичного навантаження, набряк гомілок, підвищення АТ до 200/110 мм рт. ст.

Артеріальну гіпертензію зафіксовано понад 30 років тому. Пацієнт приймає еналаприл (10 мг двічі на добу), амлодипін (5 мг на добу).

Під час первинного огляду АТ 180/100 мм рт. ст. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС — 65 за хвилину.

Встановлений діагноз: ІХС — дифузний кардіосклероз. Комбінована аортальна вада з перевагою стенозу. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик 4. СН II А ст.

Призначено лікування бісопролол (5 мг) вранці, еналаприл (20 мг) двічі на добу, торасемід (20 мг) вранці натще, амлодипін (10 мг на добу). Через 2 тижні лікування самопочуття пацієнта значно покращилося, зменшилася задишка. Набряки нижніх кінцівок залишилися до середини гомілки. АТ знизився до середніх показників — 170/80 мм рт. ст. ЧСС — 52-56 за хв. До лікування додано Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) двічі на день. За повторного огляду через 2 тижні набряки зберігалися. Середній АТ — 150-160/60-70 мм рт. ст. Набряки розцінено як побічну дію амлодипіну. Препарат відмінений і через тиждень набряки зникли.

Крім того, пацієнту призначено довготривалу терапію: бісопролол (2,5 мг) вранці, торасемід (10 мг) натще, Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) вранці та (0,4 мг) ввечері. Через тиждень АТ — 135-140/60-65 мм рт. ст. Хворий продовжував лікування упродовж трьох місяців. Так, за цей час вдалося строго контролювати АТ.

Отже, після неодноразової корекції терапії вдалося досягти цільових рівнів АТ. Слід зазначити, що під час підбору терапії виявлено побічну дію антагоністів кальцію у вигляді набряків нижніх кінцівок. Синусова брадикардія не дала змоги збільшувати дози БАБ, а максимальні дози ІАПФ унеможливили суттєвий вплив на динаміку АТ.

Клінічний випадок 3

Хвора С., 68 років, звернулася до клініки зі скаргами підвищення АТ до 180/110 мм рт. ст. ввечері та у нічні години.

Гіпертензивні кризи виникають без видимої причини, що періодично пацієнтка пов'язує з метеозалежністю, із частотою — від одного разу на 3-4 тижні до щоденних. Регулярність і причину таких станів встановити при додаткових обстеженнях не вдалося. Для зниження АТ вона використовувала різні групи АГП (еналаприл, каптопрес, ніфедипін та ін.), але ефект був недостатнім і, найголовніше, нетривалим.

В анамнезі: АГ — близько 10 років, стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії — 2 роки тому. Регулярно приймає бісопролол (5 мг), телпрес плюс 80/12,5 мг, ацетилсаліцилову кислоту (100 мг), розувастатин (10 мг). На тлі лікування АТ — 120-130/70-80 мм рт. ст.

Діагноз: ІХС — стенокардія напрути II ФК, дифузний кардіосклероз. Стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик 3. СН I ст.

На додаток до наявного лікування призначено Моксонідин Ксантіс (0,2-0,4 мг) при гіпертензивних кризах і регулярно курсами до 1-2 тижнів у разі зміни погоди.

Пацієнтка спостерігає швидке та плавне зниження АТ при застосуванні препарату. Завдяки тривалій дії моксонідину, потреби у прийманні повторної дози препарату не виникало. Також

не зафіксовано випадків значної артеріальної гіпотензії. Застосовує препарат упродовж двох років.

Висновки

Селективний інгібітор ІІ-імідазолінових рецепторів моксонідин може розглядатися як універсальний антигіпертензивний препарат, ефективний як для тривалого лікування АГ, так і для усунення неускладнених гіпертензивних кризів. Моксонідин має органопротективну дію, зручний у застосуванні (раз на добу), добре толерується, зокрема хворими літнього віку. Позитивний вплив моксонідину на вуглеводний і ліпідний обмін робить його препаратом вибору в пацієнтів, які страждають на ЦД та метаболічний синдром. Вказаний препарат можна застосовувати як засіб монотерапії, а також у поєднанні з ІАПФ, БРА, БАБ, АК і діуретиками.

Наш багаторічний досвід застосування препарату дає змогу з упевненістю рекомендувати препарат для ширшого використання у рутинній клінічній практиці, ґрунтуючись на унікальних фармакологічних властивостях моксонідину.

Література

- Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: лечебно-диагностическая тактика на догоспитальном этапе. *Фарматека*. 2012. № 20.
- Рудык Ю.С. Моксонидин в современном лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия*. 2017. № 3 (44). С. 5-12.
- Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011. № 2. С. 45-51.
- Срождинова Н.З., Тухтаев А.А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013. № 3 (29). С. 42-50.
- Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011. Т. 17. № 4. С. 316-324.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. *Системные гипертензии*. 2006. Т. 8. № 2. С. 14-17.
- Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney International*. 2005. Vol. 67. № 93. P. S20—S24.
- Cao C., Kang C.W., Kim S.Z., Kim S.H. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy. *Am.J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004. Vol. 287. № 1. P. H150—H156.
- Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin Diabetes Obes. *Metab*. 2006. Vol. 8. № 4. P. 456-465.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am.J. Cardiol*. 2013. Vol. 112. № 5. P. 684-687.
- Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Ther*. 2007. Vol. 29. № 4. P. 602-610.
- Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: an II-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2000. Vol. 35. № 7. Suppl. 4. P. S27—S41.
- Farsang C., Kaposi J. Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res. Bull*. 1999. Vol. 49. № 5. P. 317-331.
- Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M., Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2001. Vol. 4. № 1. P. 61-65.
- Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem*. 2006. Vol. 4. № 1. P. 17-32.
- Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1998. Vol. 12. № 5. P. 463-467.
- Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 24. № 1. P. S29—S33.
- Küppers H.E., Jäger B.A., Luszick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J. Hypertens*. 1997. Vol. 15. № 1. P. 93-97.
- Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nifedipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007. Vol. 8. ID9.
- Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortschr. Med*. 1993. Vol. 111. № 27. P. 429-432.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. P. 1281-357. DOI: 10.1097/01. hjh.0000431740.32696.cc.
- Martin U., Hill C., O' Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2005. Vol. 30. № 5. P. 433-437.
- Paquette P.A., Duguay D., El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *Br.J. Pharmacol*. 2008. Vol. 153. № 3. P. 459-467.
- Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1992. Vol. 20. P. 45-49.
- Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349. № 2. P. 115-124.
- Rupp H., Maisch B., Brilla C.G. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1996. Vol. 10. № 1. P. 251-262.
- Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J. et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2004. Vol. 7. № 1. P. 19-25.
- Schachter M., Luszick J., Jager B. et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Saf*. 1998. Vol. 19. № 3. P. 191-2.
- Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J. Hum. Hypertens*. 2004. Vol. 18. № 9. P. 669-675.
- Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent. *Fortschr. Med*. 1990. Vol. 108. № 32. P. 616-620.
- Theodor R., Weimann H.J., Weber W., Michaelis K. Absolute bioavailability of moxonidine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. 1991. Vol. 16. № 2. P. 153-159.
- Van Onzenoort H.A., Bussink M., Menheere P.P. et al. The effect of sublingual captopril versus intravenous enalaprilat on angiotensin II plasma levels. *Pharm. World Sci*. 2006. Vol. 28. № 3. P. 131-134.
- Waters J., Ashford J., Jager B.A. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physiotsens in Combination) study. *J. Clin. Basic Cardiol*. 1999. Vol. 2. № 2. P. 219-224.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021-3104.
- Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1992. Vol. 20. P. 42-44.

Ключові принципи ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті

Попри значні досягнення в діагностиці й лікуванні захворювань серця, шлуночкові аритмії (ША) сьогодні становлять значну загрозу для життя хворого. Крім того, проблема раптової серцевої смерті (РСС) навіть у розвинених країнах досі лишається суттєвою. Саме тому Європейське товариство кардіологів (ESC) 2022 року оновило та доповнило рекомендації щодо терапії пацієнтів із ША та профілактики РСС за 2015 р. Документ містить нові дані, що стосуються епідеміології РСС, генетики, стратифікації ризику ША та РСС, а також досягнень у діагностиці й розробці терапевтичних стратегій. Настанова покликана допомогти лікарям у прийнятті оптимальних індивідуалізованих клінічних рішень для окремих пацієнтів, визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних і терапевтичних тактик у рутинній практиці. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цих рекомендацій.

Визначення і поширеність ША

ША — це порушення серцевого ритму, які виникають нижче розгалуження пучка Гіса. Шлуночкові екstrasистоли (ШЕ) бувають передчасними або замісними, моно- чи поліморфними, одиночними або множинними. Своєю чергою, множинні екstrasистоли можуть мати форму пар, нестійкої чи стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ). На підставі електрокардіографічних (ЕКГ) критеріїв розрізняють: двоспрямовану, плеоморфну ШТ, тахікардію типу пірует (*torsade de pointes*), тріпотіння шлуночків, фібриляцію шлуночків (ФСШ), електричний шторм.

Як відомо, ША є поширеним клінічним станом, частота яких зростає з віком пацієнта і ступенем ураження серця. Аритмії з подібною ЕКГ-картиною можуть мати різну причину виникнення та різне прогностичне значення. Визначення етіології ША дає багатьом пацієнтам можливість отримати етіотропне лікування.

Епідеміологія РСС і стратифікація ризику

РСС — це смерть від серцевих причин, якій передують раптова втрата свідомості за умови маніфестації гострих симптомів, що передували смерті, не раніше ніж за 1 год. Можлива наявність діагнозу серцево-судинного захворювання (ССЗ), але час і спосіб настання смерті несподівані. Причина РСС часто лишається нез'ясованою, попри детальну патоморфологічну експертизу.

На РСС припадає приблизно 50% усіх смертей через ССЗ, причому до 50% є їх першою ознакою. Частота РСС помітно зростає з віком і становить орієнтовно 50 випадків на 100 тис. людино-років серед осіб віком 50–60 років і щонайменше 200 випадків на 100 тис. людино-років віком 80 років. Навіть після поправки щодо чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), у чоловіків поширеність РСС вища порівняно з жінками в будь-якому віці.

За оцінками, частка РСС становить 10–20% усіх смертей у Європі. Відповідно до наявних даних частота РСС знижується, але ризик її виникнення в структурі загальної смертності внаслідок ССЗ зростає.

У загальній популяції найефективнішим підходом до запобігання РСС є кількісна оцінка індивідуального

ризiku розвитку ІХС. Ступінь ризику РСС (низький, проміжний або високий) залежить від віку, статі пацієнта та інших чинників ризику, зокрема супутніх захворювань.

Діагностика, профілактика й терапія

Класи рекомендацій і рівні доказовості щодо ведення пацієнтів із ША та профілактики РСС наведено в таблицях 1 і 2.

Діагностичні тестування та обстеження пацієнтів

Основою діагностики ША є ЕКГ. Якщо аритмія виникає рідко, використовують системи пролонгованої або періодичної реєстрації ЕКГ, як-от холтеровське моніторування, реєстратор подій або теле-ЕКГ. Пацієнтам зі спорадичними симптомами (наприклад, синкопе) у разі підозри на їх поєднання з кардіальними аритміями рекомендовано імплантацію петлевого реєстратора.

У більшості хворих на ША доцільно проводити доплікні дослідження, які дають змогу виключити органічне захворювання серця, або, якщо воно існує, встановити детальний діагноз і ризик РСС.

Залежно від індивідуальних потреб проводять такі тестування, як:

- стандартна ЕКГ;
- ЕКГ-тест із фізичним навантаженням;
- ехокардіографія (ЕхоКГ);
- 24-годинне або триваліше холтеровське моніторування ЕКГ.

Пацієнтам із нещодавно підтвердженою ША насамперед рекомендовано провести стандартну ЕКГ у 12 відведеннях, запис ША на ЕКГ у 12 відведеннях за можливості та ЕхоКГ (клас I, рівень доказовості C).

ША потребують диференціювання переважно із суправентрикулярними аритміями, набагато рідше — із ритмами, індукованими імплантованим кардіовертером-дефібрилятором (ІКД) або кардіостимулятором.

Генетичне тестування. Якщо ША діагностовано в пацієнта (живого або померлого) з імовірною генетичною схильністю та ризиком розвитку ША і РСС, рекомендовано виконати генетичне тестування (клас I, рівень доказовості B).

У разі, якщо передбачуваний причинний варіант ідентифіковано вперше, слід визначити його патогенність із використанням валідованої міжнародної системи оцінки (клас I, рівень доказовості C). Генетичне тестування та консультування щодо можливих наслідків має проводити міждисциплінарна група експертів.

В індексних пацієнтів із недостатньою кількістю доказів генетичного захворювання генетичне тестування виконувати не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C).

Обстеження пацієнтів після раптової зупинки серця (РЗС). Обстеження пацієнтів, які перенесли РЗС без очевидної екстракардіальної причини, необхідно проводити під наглядом мультидисциплінарної команди (клас I, рівень доказовості B).

Особам з електричною нестабільністю міокарда після РЗС із підозрою на триваючу ішемію міокарда рекомендовано коронарографію (клас I, рівень доказовості C).

У хворих після РЗС слід виконувати забір зразків крові під час госпіталізації для можливого токсикологічного і генетичного тестування (клас I, рівень доказовості B).

В усіх пацієнтів, які перенесли РЗС, рекомендовано отримати записи із серцево-судинних імплантованих електронних пристроїв та портативних моніторів (клас I, рівень доказовості B).

Крім того, таким хворим варто провести повторну ЕКГ у 12 відведеннях при стабільному ритмі, а також безперервний моніторинг серця (клас I, рівень доказовості B).

ЕхоКГ доцільно виконувати для оцінювання структури і функції серця в усіх осіб, які перенесли РЗС (клас I, рівень доказовості C). Водночас коронарну візуалізацію та магнітно-резонансну томографію (МРТ) із пізнім контрастним посиленням (LGE) рекомендовано для оцінювання структури і функції серця в усіх осіб після РЗС без чіткої основної причини (клас I, рівень доказовості B).

Також у таких пацієнтів слід проводити провокаційні проби із застосуванням блокаторів натрієвих каналів, а також навантажувальні тестування (клас I, рівень доказовості B).

Оцінка випадків раптової смерті. Дослідження осіб, які перенесли раптову смерть, особливо в разі підозри на спадкове захворювання, має стати пріоритетом охорони здоров'я (клас I, рівень доказовості B). Важливо зібрати детальний опис обставин летального випадку, наявних перед смертю симптомів, сімейний анамнез та переглянути попередні медичні записи (клас I, рівень доказовості B). Повну автопсію рекомендовано проводити в усіх випадках РСС і завжди в осіб віком до 50 років (клас I, рівень доказовості B).

Зокрема, у разі РСС слід зберегти матеріал для проведення процедури екстракції ДНК і проконсультуватися з кардіологом, якщо є підозра на спадкову причину смерті або вона нез'ясована (клас I, рівень доказовості B). У разі РСС за відомої або можливої спадкової причини рекомендовано генетичне тестування (клас I, рівень доказовості B). За підозри на наявність спадкової хвороби серця (незалежно від того, чи висновок зроблено на підставі автопсії, чи ні) родичів першого ступеня необхідно скерувати для обстеження серця до спеціалізованої клініки (клас I, рівень доказовості B).

Оцінка у разі синдрому раптової аритмічної смерті.

Рекомендовано проводити генетичне тестування родичам померлого від зазначеного синдрому, якщо під час посмертного генетичного тестування померлого виявлено патогенні мутації (клас I, рівень доказовості B).

Базове обстеження родичів померлого передбачає збір анамнезу, фізикальний огляд, ЕКГ у стандартних і високим прекардіальних відведеннях, ЕхоКГ та навантажувальні проби (клас I, рівень доказовості B).

Якщо після обстеження жодних клінічних ознак у родині не виявлено, рекомендовано спостереження за дітьми померлого від синдрому раптової аритмічної смерті до досягнення ними повноліття (клас I, рівень доказовості C).

Профілактичні та лікувальні підходи

Терапія зворотних станів. У разі підозри на медикаментозно-індуковані ША препарати, що спричинюють такі порушення, рекомендовано відмінити (клас I, рівень доказовості B). У Пацієнтів із ША треба обстежити на наявність зворотних причин, як-от дисбалансу електролітів, ішемії, гіпоксемії, гарячки (клас I, рівень доказовості C).

Невідкладне лікування стійкої ШТ та електричного шторму. Кардіоверсію постійним струмом рекомендовано як засіб терапії першої лінії для осіб із гемодинамічно непереносимою стійкою мономорфною ШТ (СМШТ) (клас I, рівень доказовості B).

Крім того, у зазначеній категорії хворих кардіоверсію постійним струмом слід проводити як засіб лікування першої лінії за умови низького ризику, пов'язаного з анестезією/седацією (клас I, рівень доказовості C).

Для пацієнтів із гемодинамічно переносимою ідіопатичною ШТ доцільним є внутрішньовенне (в/в) застосування β-блокаторів (за тахікардії вихідного відділу правого шлуночка [ПШ]) або верапамілу (за фасцикулярної ШТ) (клас I, рівень доказовості C). У разі тахікардії із широким комплексом QRS невідомого походження в/в введення верапамілу не рекомендовано (клас III, рівень доказовості B).

Алгоритм невідкладної терапії при регулярній тахікардії із широким комплексом QRS наведено на рисунку.

Хворим з електричним штормом слід проводити легку або помірну седацію для зменшення психологічного стресу і зниження симпатичного тону (клас I, рівень доказовості C).

Антиаритмічну терапію β-блокаторами (бажано неселективними) у поєднанні з в/в введенням аміодарону рекомендовано пацієнтам зі структурним захворюванням серця й електричним штормом, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказовості B).

Особи з тахікардією типу пірует потребують в/в введення магнію з добавками калію (клас I, рівень доказовості C). Водночас хворим із набутим синдромом подовженого інтервалу QT і рецидивною тахікардією типу пірует рекомендовано ізопротеренол або трансвенозну стимуляцію для підвищення частоти серцевих скорочень (клас I, рівень доказовості C).

Катетерну абляцію варто проводити пацієнтам із безперервною ШТ або електричним штормом через СМШТ, рефрактерну до антиаритмічної терапії (клас I, рівень доказовості B).

Терапія серцевої недостатності (СН). Оптимальне медикаментозне лікування, зокрема інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту/блокаторами рецепторів ангіотензину/інгібіторами ангіотензинових рецепторів і несприніну, антагоністами

Початок на попередній стор.

мінералокортикоїдних рецепторів, β -блокаторами (ББ) та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, рекомендовано всім пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) (клас I, рівень доказовості A).

Встановлення ІКД. Процедуру слід проводити лише тим хворим, у котрих очікувана виживаність становить >1 року (клас I, рівень доказовості C). Не рекомендовано встановлювати ІКД особам із повторюваними ША, доки вони не стануть контрольованими (клас III, рівень доказовості C). Щодо вторинної профілактики РСС, ІКД є доцільними для пацієнтів із підтвердженою ФШ або гемодинамічно непереносимою ШТ за відсутності зворотних причин (клас I, рівень доказовості A). Під час прийняття рішення стосовно додавання до ІКД серцевої ресинхронізаційної терапії (СРТ) варто оцінити, чи отримає хворий користь внаслідок встановлення пристрою для СРТ із функцією дефібрилятора (клас I, рівень доказовості C).

Оптимізація програмування ІКД є важливою, щоб уникнути невідповідної/непотрібної терапії та знизити рівень смертності серед хворих (клас I, рівень доказовості A). У контексті супутнього лікування, пацієнтам з ІКД із повторюваною суправентрикулярною тахікардією, що свідчить про невідповідність терапії ІКД, рекомендовано катетерну абляцію (клас I, рівень доказовості C). Медикаментозне лікування або катетерну абляцію слід застосовувати в осіб із невідповідною терапією ІКД, пов'язаною з фібриляцією передсердь (ФП), попри оптимальне програмування ІКД (клас I, рівень доказовості C).

Лікування ША при гострому коронарному синдромі (ГКС) і вазоспазмі. Використання ББ в/в показане пацієнтам із рецидивною поліморфною ШТ/ФШ під час інфаркту міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказовості B). Профілактичне лікування антиаритмічними препаратами (окрім ББ) при ГКС не рекомендовано (клас III, рівень доказовості B).

Стратифікація ризику і лікування ША на ранніх стадіях ІМ. В усіх пацієнтів із гострим ІМ доцільною є раннє (до виписки) оцінювання ФВ лівого шлуночка (ЛШ) (клас I, рівень доказовості B). Особам із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ рекомендовано повторне її оцінювання через 6-12 тижнів після ІМ, щоб визначити потребу в застосуванні ІКД для первинної профілактики (клас I, рівень доказовості C).

Стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША в разі ІХС. Пацієнтам із синкопе і перенесеним ІМ з елевацією сегмента ST рекомендовано програмувану електричну стимуляцію, якщо після неінвазивного оцінювання причина синкопе залишається нез'ясованою (клас I, рівень доказовості C). Установлювати ІКД варто

хворим на ІХС, симптоматичну СН II-III класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) і ФВ ЛШ $\leq 35\%$, попри оптимальну фармакотерапію протягом ≥ 3 місяців (клас I, рівень доказовості A). Профілактичну антиаритмічну терапію (окрім ББ) пацієнтам з ІХС не рекомендовано (клас III, рівень доказовості A).

Застосування ІКД є доцільним в осіб без тривалої ішемії з підтвердженою ФШ або гемодинамічно непереносимою ШТ, яка виникла пізніше ніж через 48 год після ІМ (клас I, рівень доказовості A). У пацієнтів з ІХС і повторюваною симптоматичною СМШТ або встановленим ІКД із приводу зазначених порушень ритму, попри тривале лікування аміодароном, рекомендовано віддавати перевагу катетерній абляції, а не ескалації антиаритмічної терапії (клас I, рівень доказовості B).

Ведення пацієнтів з ідіопатичними передчасними шлуночковими комплексами (ПШК)/ШТ. Регулярне оцінювання функції шлуночків рекомендовано особам із частотою ПШК $>10\%$ і нормальною функцією шлуночків (клас I, рівень доказовості C). Катетерну абляцію як засіб лікування першої лінії рекомендовано в разі симптоматичної ідіопатичної ШТ/ПШК із вихідного відділу ПШ або лівої ніжки пучка Гіса (клас I, рівень доказовості B). ББ або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів слід призначати симптомним пацієнтам з ідіопатичною ШТ/ПШК не з вихідного відділу ПШ або лівої ніжки пучка Гіса (клас I, рівень доказовості C).

Аміодарон як препарат першої лінії не рекомендовано призначати особам з ідіопатичною ШТ/ПШК (клас III, рівень доказовості C). Верапаміл не слід призначати дітям віком до року із ШТ/ПШК, особливо якщо вони мають ознаки СН або застосовують інші антиаритмічні засоби (клас III, рівень доказовості C).

Діагностика, стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША при аритмогенній кардіоміопатії ПШ. Пацієнтам із підозрою на наявність аритмогенної кардіоміопатії ПШ рекомендовано провести МРТ серця (клас I, рівень доказовості B). Для осіб із підозрюваним або встановленим діагнозом цього захворювання доцільними є генетичне консультування та тестування (клас I, рівень доказовості B). Застосування ІКД рекомендовано хворим на аритмогенну кардіоміопатію ПШ із гемодинамічно непереносимою ШТ або ФШ (клас I, рівень доказовості C). Пацієнтам із такими порушеннями ритму серця за нестійких або стійких ША слід призначити терапію ББ (клас I, рівень доказовості C).

Стратифікація ризику, профілактика РСС і лікування ША в разі гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Пацієнтам із ГКМП з діагностичною метою рекомендовано МРТ із LGE, а також генетичні консультації

та тестування (клас I, рівень доказовості B). Крім того, важливо оцінювати 5-річний ризик РСС під час першого обстеження та кожні 1-3 роки або в разі зміни клінічного статусу (клас I, рівень доказовості C). Встановлювати ІКД рекомендовано хворим на ГКМП із гемодинамічно непереносимою ШТ або ФШ (клас I, рівень доказовості B).

Профілактика РСС і лікування ША в разі міокардиту й кардіального саркоїдозу. Пацієнтам із гемодинамічно непереносимою СМШТ, яка виникла у хронічній фазі міокардиту, а також особам із кардіальним саркоїдозом і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ рекомендовано встановлювати ІКД. На додаток, використання ІКД є доцільним для хворих на кардіальний саркоїдоз за підтвердженої стійкої ШТ або перерваної зупинки серця.

Ведення пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT. Особам із клінічно діагностованим синдромом подовженого інтервалу QT слід провести генетичне тестування та консультування (клас I, рівень доказовості C).

Також таким хворим рекомендовано уникати:

- використання препаратів, що подовжують інтервал QT;
- корегування порушення електролітного балансу;
- специфічних тригерів аритмії (клас I, рівень доказовості C).

ББ, в ідеалі неселективні (надолол або пропранолол), варто призначати пацієнтам із підтвердженим подовженням інтервалу QT, щоб знизити ризик аритмії (клас I, рівень доказовості B). Крім того, їм рекомендовано лікування мексилетином (клас I, рівень доказовості C). Особам із синдромом подовженого інтервалу QT і перенесеною зупинкою серця рекомендовано встановлювати ІКД на додаток до ББ (клас I, рівень доказовості B).

Ведення осіб із синдромом Бругада (СБ). Цей синдром рекомендовано діагностувати в пацієнтів без інших захворювань серця зі спонтанним ЕКГ-патерном 1-го типу СБ (клас I, рівень доказовості C). До того ж цей синдром слід діагностувати у хворих без інших патологій серця, які перенесли зупинку серця внаслідок ФШ або поліморфної ШТ і мають ЕКГ-патерн 1-го типу СБ, спричинений введенням блокаторів натрієвих каналів або під час лихоманки (клас I, рівень доказовості C). Проби із застосуванням блокаторів натрієвих каналів не варто проводити особам із попереднім ЕКГ-патерном 1-го типу СБ (клас III, рівень доказовості C).

Усім пацієнтам із СБ рекомендовано:

- уникати застосування препаратів, які можуть спричинити підйом сегмента ST у правих прекардіальних відведеннях;
- лікування лихоманки жарознижувальними препаратами (клас I, рівень доказовості C).

Встановлення ІКД є доцільним у хворих на СБ, які перенесли перервану зупинку серця і/або мають документально підтверджену спонтанну ШТ (клас I, рівень доказовості C). Катетерну абляцію у безсимптомних пацієнтів із СБ не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C).

Ведення хворих на катехоламінергічну поліморфну ШТ. Пацієнтам із підозрюваним або встановленим діагнозом катехоламінергічної поліморфної ШТ рекомендовано генетичне тестування та консультування (клас I, рівень доказовості C). ББ, в ідеалі неселективні (надолол або пропранолол), рекомендовано всім особам із підтвердженим діагнозом зазначеної патології (клас I, рівень доказовості C).

Крім того, хворим на катехоламінергічну поліморфну ШТ після перерваної зупинки серця слід провести імплантацію ІКД у поєднанні із застосуванням ББ і флекаїніду (клас I, рівень доказовості C).

Ведення пацієнтів із синдромом укороченого інтервалу QT. Цей синдром рекомендовано діагностувати в разі $QTc \leq 360$ мс і за наявності однієї або кількох із таких характеристик:

- патогенна мутація;
- сімейний анамнез;
- виживання пацієнта після епізоду ШТ/ФШ за відсутності захворювань серця (клас I, рівень доказовості C).

Особам із підтвердженим синдромом укороченого інтервалу QT рекомендовано здійснювати генетичне тестування (клас I, рівень доказовості C).

Також таким пацієнтам слід встановити ІКД, за умови якщо вони перенесли перервану зупинку серця і/або мають задокументовану спонтанну стійку ШТ (клас I, рівень доказовості C).

Загалом антиаритмічні препарати відіграють важливу роль у додатковій терапії ША, особливо симптомних пацієнтів. Однак дотепер жоден антиаритмік, за винятком ББ, не продемонстрував зниження рівня смертності від усіх причин, до того ж ці препарати асоційовані з низкою побічних явищ, зокрема проаритмією.

Модифікація чинників ризику, коли це можливо, важлива для запобігання розвитку проаритмії. Пацієнтам, які потребують призначення антиаритмічного препарату, що здатен спричинювати аритмію, рекомендовано регулярно проводити ЕКГ та інші тестування відповідно до профілю хворого і характеристик антиаритмічних засобів.

Загальні аспекти антиаритмічної терапії (невідкладної й тривалої) наведено в таблиці 3.

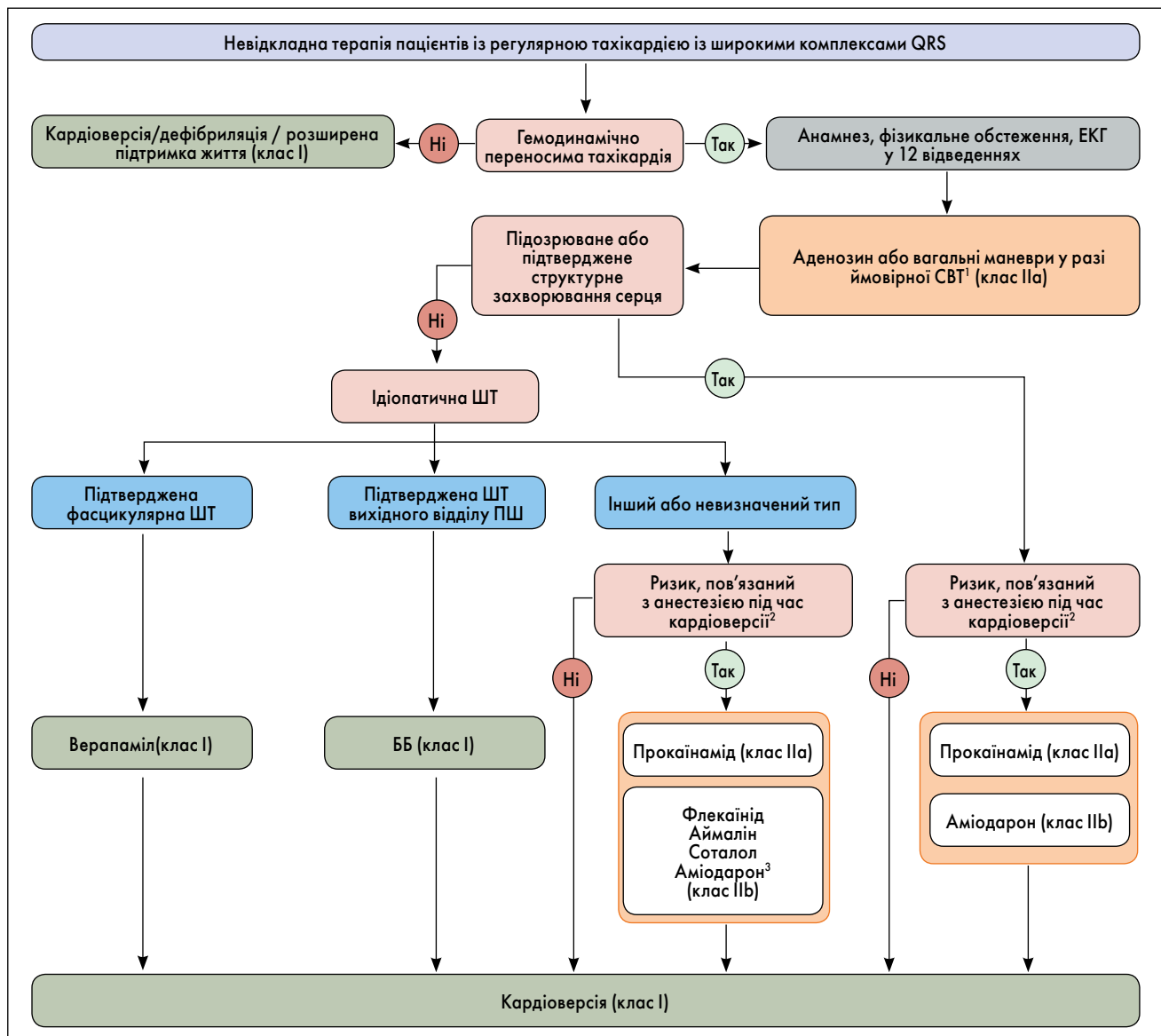


Рисунок. Алгоритм невідкладної терапії при регулярній тахікардії із широким комплексом QRS

Примітки: СВТ – суправентрикулярна тахікардія.

¹ Окрім СВТ, аденосин також може бути ефективним у разі ідіопатичної ШТ, що вказує на тригерну активність як механізм, що лежить в основі аритмії. ² Переваги кардіоверсії слід порівняти з ризиками, пов'язаними з анестезією/седацією. ³ Зважаючи на обмежену доступність інших антиаритмічних препаратів.

Таблиця 3. Антиаритмічна терапія (невідкладна і тривала)

Антиаритмічний препарат	ЕКГ-дані	Показання (специфічні)	Пероральна доза на добу (в/в)	Побічні ефекти	Протипоказання, запобіжні заходи, інші міркування
Аміодарон	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT ¹	ПШК, ШТ, ФШ	200-400 мг Навантажувальна доза: 600-1200 мг/24 год 8-10 днів (Навантажувальна доза: 5 мг/кг протягом 20 хв – 2 год, 2-3 рази за 24 год, потім 600-1200 мг/24 год 8-10 днів)	Із боку серця: брадикардія, тахікардія типу пірует (нечасто) Екстракардіальні: фоточутливість, відкладення на рогівці, гіпо-/гіпертиреоз, легенева токсичність, гепатотоксичність, полінейропатія, зміна кольору шкіри	Запобіжні заходи: дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, гіпертиреоз Інші міркування: можна застосовувати в пацієнтів із СН; підвищує ризик міопатії в разі застосування зі статинами
Аденозин	Тимчасова АВ-блокада	Регулярна тахікардія з широким комплексом невідомого походження (ШТ вихідного відділу ПШ)	Без перорального застосування (6-18 мг болюсно)	Біль у грудях, гіперемія, бронхоконстрикція	Протипоказання: тяжка астма, ФП із передзбудженням шлуночків Інші міркування: антагоніст-теофілін
Аймалін	Подовження тривалості QRS та інтервалу QT ¹	ШТ (демаскування ЕКГ-ознак СБ)	Без перорального застосування (1 мг/кг протягом 5-10 хв, максимальна доза – 100 мг або 1 мг/кг зі швидкістю введення 10 мг/хв)	Із боку серця: ФШ (рідко за підозри на СБ), інколи тахікардія типу пірует, негативний інотропний ефект Екстракардіальні: холестатична жовтяниця, головний біль, нудота, тромбоцитопенія	Протипоказання: ЕКГ-патерн 1-го типу СБ, подовження інтервалу QT
ББ	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу PR, скорочення інтервалу QT	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT, катехоламінергічна поліморфна ШТ)	Варіюють (варіюють)	Із боку серця: брадикардія, АВ-блокада, гіпотензія, негативний інотропний ефект Екстракардіальні: втома, бронхоспазм, сексуальні розлади, депресія, холодні кінцівки	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, декомпенсована СН, спазм коронарних судин, тяжка астма, СБ
Ландиолол (β1-селективний блокатор ультракороткої дії)	Див. дані для ББ	ШТ, електричний шторм	Без перорального застосування 100 мкг/кг болюсно протягом 1 хв, інфузія – 10-40 мкг/кг/хв (максимальна доза – 80 мкг/кг/хв; максимальна загальна доза за 24 год – 57,6 мг/кг/добу)	Див. побічні ефекти для ББ	Протипоказання: див. для ББ. Брадикардія, артеріальна гіпотензія Інші міркування: обмежений досвід використання більш ніж 24 год
Надолол (неселективний блокатор β1β2-адренорецепторів)	Див. дані для ББ	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT, катехоламінергічна поліморфна ШТ)	40-120 мг	Див. побічні ефекти для ББ	Протипоказання: див. для ББ. Інші міркування: період напіввиведення з плазми крові – 20-24 год
Пропранолол (неселективний блокатор β1β2-адренорецепторів)	Див. дані для ББ	ПШК, ШТ («електричний шторм», синдром подовженого інтервалу QT, катехоламінергічна поліморфна ШТ)	80-320 мг (160 мг/24 год)	Див. побічні ефекти для ББ	Протипоказання: див. для ББ
Дизопірамід	Підвищення частоти синусового вузла та подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT ¹	ПШК, ШТ	250-750 мг	Із боку серця: негативний інотропний ефект, АВ-блокада, проаритмія (мономорфна ШТ, інколи – тахікардія типу пірует) Екстракардіальні: антихолінергічні ефекти	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-та внутрішньошлуночкової провідності, перенесений ІМ в анамнезі, тяжка СН, артеріальна гіпотензія Інші міркування: зменшує обструкцію вихідного тракту ЛШ і симптоми при ГКМП
Флекаїнід	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT ¹	ПШК, ШТ (демаскування ЕКГ-ознак СБ)	200-400 мг (1-2 мг/кг протягом 10 хв)	Із боку серця: проаритмія (мономорфна ШТ, інколи – тахікардія типу пірует), негативний інотропний ефект, синусова брадикардія, АВ-блокада, АВ-провідність 1:1 під час тріпотіння передсердь Екстракардіальні: вплив на ЦНС (наприклад, сонливість, диплопія, головний біль)	Протипоказання: раніше перенесений ІМ, виразна структурна патологія серця, СБ, тяжка дисфункція синусового вузла, серйозні порушення АВ- або внутрішньошлуночкової провідності, успадкований синдром подовженого інтервалу QT (крім LQTS3), тяжка хвороба нирок Інші міркування: припинити застосування, якщо має місце розширення QRS >25% або блокада ніжок пучка Гіса
Ізопроterenол	Підвищення частоти синусового вузла, скорочення інтервалу QT	(Електричний шторм при СБ, ідіопатична ФШ та синдром ранньої реполяризації, тахікардія типу пірует, передозування ББ; набутий синдром подовженого інтервалу QT)	Без перорального застосування (0,5-10 мкг/хв)	Із боку серця: синусова тахікардія, вазодилатація Екстракардіальні: головний біль, пітливість, тремор	Протипоказання: ГКС, синдром подовженого інтервалу QT Інші міркування: короткий період напіввиведення у плазмі крові (2 хв)
Лідокаїн	Жодних значущих ефектів	(ШТ/ФШ, пов'язана із синдромом ранньої реполяризації)	Без перорального застосування (50-200 мг болюсно, потім 2-4 мг/хв)	Із боку серця: синоатріальна блокада Екстракардіальні: вплив на ЦНС (наприклад, сонливість, запаморочення)	Запобіжні заходи: зменшення дози при зниженому кровотоку в печінці (наприклад, у разі кардіогенного шоку, β-блокади, тяжкої СН) Інші міркування: ефективніший за високого рівня калію. Незначні гемодинамічні побічні ефекти
Мексилетин	Жодних значущих ефектів	ПШК, ШТ (синдром подовженого інтервалу QT)	600-1200 мг Навантажувальна доза: спочатку 400 мг, потім 600 мг протягом перших 24 год	Із боку серця: синусова брадикардія при дисфункції синусового вузла, артеріальна гіпотензія Екстракардіальні: вплив на ЦНС (наприклад, тремор, дизартрія, запаморочення), скарги з боку шлунково-кишкового тракту	Протипоказання: дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, тяжка СН
Прокаїнамід	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT ¹	ШТ	(100 мг болюсно, можна повторити через 5 хв, якщо немає ефекту, максимальна доза – 500-750 мг [макс. 50 мг/хв]. Далі – 2-6 мг/хв)	Із боку серця: синусова брадикардія, гіпотензія, тахікардія типу пірует Екстракардіальні: висип, міалгія, васкуліт, системний вовчак, агранулоцитоз	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ- та внутрішньошлуночкової провідності, тяжка дисфункція ЛШ, гіпотензія, СБ
Пропафенон	Подовження інтервалу PR, тривалості QRS та інтервалу QT ¹	ПШК, ШТ	450-900 мг	Із боку серця: синусова брадикардія, АВ-блокада, негативний інотропний ефект, проаритмія (мономорфна ШТ, інколи – тахікардія типу пірует) Екстракардіальні: шлунково-кишкові розлади, головний біль, сухість у роті	Протипоказання: раніше перенесений ІМ, виразна структурна патологія серця, СБ, тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ- або внутрішньошлуночкової провідності, синдром подовженого інтервалу QT, тяжке захворювання нирок або печінки Інші міркування: припинити застосування, якщо є розширення QRS 25% або блокада ніжок пучка Гіса
Хінідин	Підвищення частоти синусового вузла та подовження інтервалу PR, тривалості QRS й інтервалу QT	(ФШ ² , СБ, синдром укороченого інтервалу QT	600-1600 мг Навантажувальна доза: починати з 200 мг кожні 3 год до ефекту, максимальна доза – 3 г упродовж перших 24 год	Із боку серця: гіпотензія, тахікардія типу пірует Екстракардіальні: шлунково-кишкові розлади, розлади слуху та зору, сплутаність свідомості, лейкопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, анафілаксія	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ- або внутрішньошлуночкової провідності, раніше перенесений ІМ, виразна структурна патологія серця, гіпотензія, синдром подовженого інтервалу QT
Ранолазин	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT ¹	ШТ (синдром подовженого інтервалу QT 3-го типу)	750-2000 мг	Із боку серця: синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія Екстракардіальні: запаморочення, нудота, запор, шлунково-кишкові розлади, головний біль, висип	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжка СН, синдром подовженого інтервалу QT (окрім LQTS3-го типу) Застереження: супутнє лікування, пов'язане з подовженням інтервалу QT
Соталол	Зниження частоти синусового вузла, подовження інтервалу QT ¹	ШТ	160-640 мг (0,5-1,5 мг/кг протягом 10 хв; за потреби можна повторити через 6 год)	Див. побічні ефекти для ББ, тахікардія типу пірует ³ (>2% пацієнтів, ретельний моніторинг інтервалу QT і КК)	Протипоказання: тяжка дисфункція синусового вузла, тяжкі порушення АВ-провідності, тяжка СН зі зниженою ФВ ЛШ, значна гіпертрофія ЛШ, КК <30 мл/хв, спазм коронарних судин, синдром подовженого інтервалу QT Застереження: супутнє лікування, пов'язане з подовженням інтервалу QT, гіпокаліємією Інші міркування: ефекти блокаторів калієвих каналів потребують вищої дози, ніж ББ
Верапаміл	Подовження інтервалу PR	(Фасцикулярна тахікардія ЛШ)	120-480 мг (5-10 мг повільно болюсно; за потреби можна повторити через 30 хв)	Із боку серця: синусова брадикардія при дисфункції синусового вузла, АВ-блокада, негативний інотропний ефект, гіпотензія Екстракардіальні: шлунково-кишкові розлади, периферичний набряк, гіперемія	Протипоказання: СН зі зниженою ФВ ЛШ, тяжка дисфункція синусового вузла та тяжкі порушення АВ-провідності, ШТ невідомого походження, ГКС, синдром Вольфа–Паркінсона–Уайта. Інші міркування: підвищення ризику розвитку міопатії в разі застосування зі статинами

Примітки: АВ – атріовентрикулярний, КК – кліренс креатиніну. ¹ Застереження при супутніх захворюваннях або застосуванні препаратів, що подовжують інтервал QT. Слід припинити лікування, якщо QTc становить >500 мс. ² Підгострий ІМ, мультифокальні вогнища ектопічної екстрасистолії Пуркінє, синдром ранньої реполяризації, ідіопатична ФШ. ³ Проаритмічні побічні ефекти потребують цілих показань у пацієнтів без ІКД.



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2,3}

**3 сучасні молекули проти
2 основних факторів ризику
в 1 таблетці**



Роксипер®

розувастатин/периндоприл/індапамід
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

10 мг/4 мг/1,25 мг 10 мг/4 мг/2,5 мг
20 мг/4 мг/1,25 мг 20 мг/4 мг/2,5 мг

НОВЕ*



1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Krka: Company presentation [internet]. Krka, d. d., Novo mesto; 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. *у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Роксипер (Roxiper®)

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ13. **Фармакологічні властивості.** Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу - інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкуруючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду. **Протипоказання.** Пов'язані з розувастатином Підвищена чутливість до розувастатину. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми. Міопатія. Спутний прийом циклоспорину. Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Пов'язані з периндоприлом: Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. II або III триместр вагітності. Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). Спутне застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду. Печінкова енцефалопатія. Тяжка печінкова недостатність. Гіпокаліємія. Застосування у комбінації з неантиаритмічними

препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует». Період годування груддю. Протипоказання для застосування лікарського засобу: Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати: пацієнтам на діалізі, пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції:** реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, парестезія, спотворення смаку, сонливість, непритомність, периферична нейропатія, поліневрит, втрата пам'яті інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності, риніт, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, цукровий діабет, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, розлади настрою та сну, сплутаність свідомості, депресія, погіршення зору, міопія, розмитий зір, вертиго, дзвін у вухах, прискорене серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, гіпотензія, васкуліт, феномен Рейно, кашель, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювота, сухість у роті, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця, свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіпергідроз, реакція фоточутливості, пемфігоїд, погіршення псориазу, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, судоми м'язів, ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака, артралгія, міалгія, міопатія, рабдоміоліз, пошкодження сухожиль, імуноопосередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астенія, біль у грудях, нездужання, периферичні набряки, пірексія, втома, підвищення рівня сечовини в плазмі крові, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня білірубіну в плазмі крові, підвищення рівнів ферментів печінки, продовження інструкції: зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, підвищення рівня глюкози в плазмі крові, підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ, слабкість. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією на території України звертатися: ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, ПС 42 Телефон +38 (044) 354 26 68.

Повна інформація про лікарські засоби наведена в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів високої якості.

Контроль кардіоваскулярного ризику: підсумки 2021 року

Минулий рік був досить знаковим щодо появи як нових мутованих штамів коронавірусу SARS-CoV-2 (дельти та омікрону), так і даних рандомізованих клінічних досліджень з ефективності наявних вакцин проти COVID-19 та нових препаратів для його лікування. Проте не слід забувати також про суттєве зростання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно з «доковідною ерою». Підсумки року, що минув, у грудні в межах медичного онлайн-конгресу «УкрМедІнфо-2021» підбив професор кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор Сергій Валерійович Федоров.

Серцево-судинний ризик та виклики пандемії COVID-19

За прогнозом експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2024 р. ССЗ призводитимуть до 22,2 млн смертей. Основні модифіковані фактори ризику небажаних серцево-судинних (СС) подій — це куріння, неконтрольований артеріальний тиск (АТ), високий рівень глюкози та надмірна вага. Вочевидь, важливо контролювати зазначені чинники з метою зниження ризику захворюваності та смертності внаслідок ССЗ.

Загалом у Європі ситуація виглядає не надто оптимістично: результати серії досліджень EUROASPIRE, що були започатковані для оцінки превентивних стратегій Європейським товариством кардіологів (ESC) ще 1994 р., продемонстрували поширення модифікованих факторів ризику в осіб із ССЗ у дев'яти країнах Європи (EUROASPIRE Study Group, 2019). Так, за даними EUROASPIRE 5, значно збільшилася кількість осіб із неконтрольованим АТ та показниками ліпідограми.

Відповідно до останніх європейських рекомендацій щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці, Україну, як і більшість країн Східної Європи, віднесено до країн дуже високого СС-ризiku (ESC, 2021).

Відомо, що пандемія COVID-19 чинить несприятливий вплив на перебіг ССЗ, зокрема зумовлює підвищення рівня смертності серед хворих. Також вона спричинила збільшення кількості пацієнтів із вперше верифікованими ССЗ внаслідок зростання на 40–45% малорухомого способу життя, нерационального (нездорового) харчування та інших чинників ризику. Якщо говорити про перші місяці пандемії — спостерігалися такі несприятливі наслідки:

1. Зросла частка летальних випадків внаслідок гострих ССЗ через пізнє поступлення до лікарень, меншу кількість госпіталізацій із приводу гострих коронарних синдромів (ГКС) та більшу — позаликарняних зупинок серця.

2. Збільшилася кількість епізодів раптової серцевої смерті й віддалених ускладнень гострих СС-подій.

Що стосується вторинної профілактики та кардіореабілітації, на жаль, у низці країн система медичної допомоги з використанням методик телемедицини є слабо розвинутою. Своєю чергою експерти ВООЗ та ESC закликають до ширшої імплементації різних компонентів телемедицини, зокрема у пацієнтів кардіологічного профілю.

Листопад 2021 р. був ознаменований яскравою подією — експерти ESC оприлюднили нові рекомендації з менеджменту хворих на ССЗ в умовах пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 (ESC, 2021). Зокрема, йдеться про чіткі критерії діагностики та лікування пацієнтів під час пандемії COVID-19. У настанові зазначено, що саме неконтрольований рівень АТ та інші СС-чинники зумовлюють збільшену ймовірність механічної вентиляції легень в осіб із верифікованим COVID-19 та, відповідно, вищий ризик смерті.

Артеріальна гіпертензія як головний чинник ризику ССЗ

За даними великих когортних досліджень, високий АТ є важливим фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь, хронічної ниркової недостатності, клапанної хвороби серця, ураження аорти, деменції, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту (Muritor et al., 2020). Отже, артеріальна гіпертензія (АГ) є головним чинником ризику ССЗ.

Поширення АГ зростає з віком захворювання та уражає понад 65% осіб після 60 років (Wu et al., 2015). Водночас слід зазначити, що минулого року підходи до призначення гіпотензивного лікування кардинально не змінилися. Зокрема, як ініціальну терапію у більшості пацієнтів застосовують фіксовану комбінацію блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-от інгібітор ангіотензиперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатор рецепторів ангіотензину II + блокатор кальцієвих каналів або тiazидний/тиазидоподібний діуретик (Williams et al., 2018). При цьому кожний антигіпертензивний препарат має додаткові органопротекторні ефекти, що обов'язково слід враховувати при виборі терапії.

Оптимальність фіксованої комбінації для ініціації гіпотензивного лікування зумовлена такими чинниками, як:

- поліпшення ефективності терапії;
 - досягнення цільового показника АТ, зокрема скорочення часу його досягнення, подолання терапевтичної інерції та зменшення варіабельності у досягненні цільових рівнів АТ.
- Натепер накопичено потужну доказову базу, яка свідчить про те, що ініціальна терапія АГ фіксованими комбінаціями сприяє зменшенню небажаних СС-подій. Для порівняння

ризiku госпіталізації з приводу ССЗ, пов'язаного із двома різними стратегіями лікування, використовували дані 44 534 пацієнтів (віком від 40 до 80 років) із бази даних медичних послуг регіону Ломбардія (Італія), які застосовували один антигіпертензивний препарат (n=37 078) або фіксовану комбінацію двох гіпотензивних засобів (n=7456) протягом одного року. Було продемонстровано, що терапія фіксованою комбінацією асоціювалася з більшою кардіопротекцією, зокрема запобіганням розвитку ІХС та фібриляції передсердь. Також автори встановили, що прихильність до антигіпертензивної терапії корелювала зі зниженням ризику загальної та СС-смертності (Rea et al., 2018).

На особливу увагу заслуговує фіксована комбінація периндоприлу та індапаміду в лікуванні АГ (препарат **Ко-Перінева**® компанії «КРКА») (Gosse, 2006; Patel et al., 2007; Leeuw, 2011). Зокрема, на сьогодні накопичено потужну доказову базу щодо периндоприлу, який позиціонується як одна із найкращих молекул групи іАПФ, що чинить вплив не тільки на плазмовий, але й на тканинний АПФ. Стосовно групи тiazидних або тiazидоподібних діуретиків, натепер найбільшу доказову базу має індапамід, що забезпечує як надійний контроль АТ, так і виразний ефект на несприятливі наслідки СС-континууму: зниження смертності, зокрема кардіоваскулярної, частоти СН, а також гострих ниркових чи церебральних подій.

Статини та питання прихильності до лікування

Атеросклероз є основною причиною розвитку ССЗ, подання якого із некорегованою АГ у декілька разів підвищує ризик ГКС або гострих порушень мозкового кровообігу. Таким чином, на додаток до адекватного призначення гіпотензивних препаратів, обов'язковим структурним компонентом терапії АГ у пацієнтів груп високого або дуже високого ризику небажаних СС-подій є застосування статинів.

Статини рекомендовані більшості пацієнтів з АГ, але науковий прогрес не завжди переноситься у реальне життя. Терапія може бути ефективнішою із впровадженням європейських та національних настанов щодо лікування АГ, гострих ССЗ і дисліпідемії, добре вивіреними цілями та сучасними препаратами. Водночас існують чинники, що ускладнюють прихильність до лікування, а саме:

- комплекс коморбідностей (супутній цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, інші хронічні неінфекційні патології тощо);
- старший вік;
- особливості комплаєнсу.

Відомо, що найнижча прихильність до кардіологічних препаратів притаманна статинам як у межах первинної, так і вторинної профілактики. За даними великого когортного дослідження та метааналізів обсерваційних і когортних досліджень, навіть у пацієнтів, що перенесли ГКС, вже через шість місяців після гострої СС-події щонайменше на 25% зменшується прихильність до статинотерапії. При цьому незалежними предикторами припинення приймання статинів є вік >75 років, небіла раса, низький рівень доходів, нижча СС-коморбідність на початку лікування, депресія, деменція, розвиток небажаних подій після старту терапії тощо (Jackevicius et al., 2002; Benner et al., 2002).

Більшість пацієнтів, які починають приймати статини, найчастіше відмовляються від них через побоювання побічних ефектів. Було проаналізовано щоденні показники симптомів при використанні статинів, плацебо або відмові від такої терапії протягом одного місяця. Учасники отримували 12 флаконів із ліками, 4 з яких містили 20 мг аторвастатину, 4 — плацебо, тоді як 4 були порожні. Дослідники вимірювали щоденну інтенсивність симптомів за шкалою від 1 до 100, а також коефіцієнт ноцебо (співвідношення симптомів, пов'язаних із прийманням статинів, які також були спричинені застосуванням плацебо).

За результатами дослідження, пацієнти припиняли приймати статини не частіше, ніж плацебо, а подальше полегшення симптомів було подібним між групами. Тож загалом було зроблено висновок, що більшість симптомів, зумовлених використанням статинів, виявилися ноцебо (Howard et al., 2021).

Отже, поява м'язової слабкості, яка у більшості випадків лабораторно не підтверджена підвищеним вмістом креатинфосфокінази, є ефектом ноцебо. Саме тому пацієнти, що припиняють статинотерапію через м'язову слабкість, відповідно до чинних настанов мають бути обов'язково скеровані на визначення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові. Якщо згаданий показник перебуває у межах норми — йдеться про самонавіювання або ефект ноцебо.



С.В. Федоров

Розувастатин — оптимальний вибір для лікування дисліпідемії

Розувастатин — найефективніша молекула серед представників цієї групи препаратів. Навіть у низьких дозах розувастатин ефективно контролює показники ліпідограми та здатний зменшувати обсяг атеросклеротичних бляшок.

Нині проведено велику кількість досліджень, об'єднаних програмою GALAXY, які включають:

1. Контроль показників ліпідограми та маркерів запалення: STELLAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, DISCOVERY, COMETS, LUNAR, PLUTO, POLARIS, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER.

2. Аналіз зниження обсягу атеросклеротичного ураження: ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN.

3. Оцінку кардіоваскулярної захворюваності та смертності: AURORA, CORONA, JUPITER.

Розувастатин можна використовувати у пацієнтів кардіологічного профілю незалежно від ризику небажаних СС-подій.

Плейотропні ефекти статинотерапії

Хворі на АГ чи супутні ССЗ мають несприятливий прогноз при коронавірусній хворобі (ESC, 2021). Своєю чергою, статини чинять протизапальний та імуномодулювальний ефект, що може зменшити тяжкість перебігу COVID-19, за якого дисфункція органів опосередковується виразністю процесу запалення.

Згідно з даними реєстру Американської асоціації серця (ACC) було оцінено зв'язок між попереднім застосуванням статинів і гіпотензивних засобів та тяжкістю COVID-19. Так, оцінка 10 541 пацієнта, госпіталізованого з приводу COVID-19, продемонструвала, що попереднє лікування статинами забезпечує кращий прогноз при коронавірусній хворобі. Особи, які до надходження до стаціонару приймали статини (самостійно або разом з антигіпертензивними засобами), мали значно нижчий ризик смерті (щонайменше на 41%) (Daniels et al., 2021).

Оскільки потенційний вплив статинів на зниження когнітивних функцій і деменції досі є предметом дискусії, було проведено метааналіз обсерваційних досліджень для вивчення впливу застосування статинів на ризик розвитку хвороби Альцгеймера (21 робота) та деменції (36 робіт). Науковці відзначили плейотропний ефект статинів на когнітивні розлади, а саме зниження ризику розвитку деменції на 20% та хвороби Альцгеймера на 32% (Olmastoni et al., 2021).

Концепція поліпілу

Для поліпшення прихильності до лікування, зокрема статинотерапії, та зменшення смертності внаслідок ССЗ окрім фіксованих комбінацій у клінічній практиці доцільно застосовувати форму поліпілу (Fuster et al., 2017; Munoz et al., 2019). За даними багатьох випробувань, використання поліпілу продемонструвало підвищення комплаєнсу хворих (39% — звичайна схема терапії, 79% — поліпіл). Зменшення кількості таблеток, що приймає пацієнт, також забезпечує:

- підвищення задоволеності терапією;
- ефективніше запобігання розвитку ССЗ та їх ускладнень (зменшення ймовірності смерті від інсульту на 53% та від ІХС на 30%).

У другому півріччі 2021 р. на фармацевтичному ринку України з'явився представник «неаспіринової» концепції поліпілу — препарат **Роксипер**® від компанії «КРКА». До його складу входить розувастатин (10 або 20 мг), який забезпечує швидке досягнення цільового рівня ліпідів, периндоприл (4 або 8 мг), що чинить додаткову органопротекцію, а також індапамід (1,25 або 2,5 мг), який має метаболічну нейтральність. Зазначені компоненти представлені у поліпілі в різних дозуваннях, що дає змогу застосовувати індивідуалізований підхід до підбору антигіпертензивної терапії залежно від ризику небажаних СС-подій.

Підготувала **Олександра Демецька**



Переваги терапії раміприлом у пацієнтів з інфарктом міокарда та серцевою недостатністю

Забезпечення виживання після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) залишається ключовою метою для медичних працівників і служб охорони здоров'я у усьому світі. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) поліпшують прогноз та сприяють зниженню смертності пацієнтів після ГІМ. Проте дані щодо довгострокових переваг іАПФ у цій популяції обмежені. Це зумовлює особливу актуальність досліджень, метою яких є з'ясування переваг терапії іАПФ для пацієнтів, які перенесли ГІМ, щодо збільшення тривалості життя та поліпшення його якості.

Попри досягнення, які допомагають підвищити ефективність невідкладного лікування пацієнтів із ГІМ та його вторинної профілактики, у значної частини хворих розвивається серцева недостатність (СН) (Torabi et al., 2008). Це призводить до високої захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я (Ziaei and Fongarow, 2016; Koudstaal et al., 2017; Conrad et al., 2018). Власне, переконливі докази підтверджують переваги лікування іАПФ після ГІМ щодо зменшення смертності пацієнтів із СН (Køber et al., 1995; Pfeffer et al., 1997).

Міжнародні настанови рекомендують призначати іАПФ після ГІМ (Ibanez et al., 2018).

Доведено, що поряд зі зниженням артеріального тиску (АТ) препарати класу іАПФ мають також інші корисні в терапевтичному сенсі властивості, а саме:

- метаболічні (поліпшення обміну глюкози);
- кардіопротекторні (зниження перед- і постнавантаження, зменшення маси міокарда лівого шлуночка та регрес процесу його ремоделювання, зниження симпатичної стимуляції, мінімізація реперфузійного пошкодження);
- вазопротекторні (пряма антиатерогенна дія, посилення ендогенний фібриноліз, запобігання агрегації тромбоцитів, антипроліферативна та антиміграторна дія на лейоміоцити, зменшення утворення колагенового матриксу, поліпшення ендотеліальної функції, протизапальний та антиоксидантний ефекти, підвищення тону артерій, запобігання розриву атеросклеротичних бляшок) (Lonn et al., 2003).

Власне, іАПФ не лише ефективно знижують АТ, а й сприяють зменшенню захворюваності й смертності пацієнтів із СН та післяінфарктних хворих. Утім, переваги щодо терапевтичних властивостей та покращення прогнозу не є однаковими для представників цієї групи лікарських засобів.

Найбільший інтерес становлять препарати з підвищеною спорідненістю до тканинного АПФ, які можуть мати переваги щодо захисту органів-мішеней: серця, нирок, судин, головного мозку (так званої органопroteкції).

Одним із таких препаратів є раміприл.

Ефективність раміприлу

За даними метааналізу W.P. Sun et al. (2016), який охоплював 29 досліджень, застосування лізіноприлу порівняно з плацебо та раміприлом асоціювалося з вищою частотою смерті від усіх причин. Моноваріантний порівняльний аналіз застосування різних іАПФ у пацієнтів із хронічною СН виявив, що пацієнти, яким призначали еналаприл і лізіноприл, мали вищі показники смертності проти відповідних значень учасників, котрі приймали раміприл (Frohlich et al., 2017).

Дослідження HOPE

Наріжним каменем доказової бази ефективності раміприлу є дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Його результати мали величезний вплив на клінічні рекомендації та практику в усьому світі. Понад 9200 залучених до дослідження пацієнтів віком ≥ 55 років страждали на серцево-судинні захворювання (ішемічну хворобу серця, інсульт, захворювання периферичних артерій) або цукровий діабет (ЦД), але не мали СН. Протягом 4,5 року хворі отримували раміприл (10 мг/добу) або плацебо. За даними дослідження, раміприл зменшував частоту кардіоваскулярної смерті (відношення ризиків [ВР] 0,74; $p < 0,001$), інфаркту міокарда (ВР 0,80; $p < 0,001$), смерті від усіх причин (ВР 0,84; $p = 0,005$) і пов'язаних із ЦД ускладнень (6,4 проти 7,6%; ВР 0,84; $p = 0,03$) порівняно з плацебо (Yusuf et al., 2000).

Мета дослідження HOPE — з'ясувати також вплив раміприлу на частоту інсультів і транзиторних ішемічних атак. Зменшення частоти інсультів у групі раміприлу фіксували вже протягом першого року лікування, надалі ця тенденція зберігалася. Крім того, у групі застосування раміприлу рідше спостерігали множинні інсульти, ніж у групі плацебо, а функціональні розлади після інсульту були менш виразними.

Зниження ймовірності інсульту відзначалося в різних підгрупах дослідження, зокрема в учасників з анамнезом цереброваскулярних і коронарних захворювань, хвороб периферичних артерій чи ЦД, а також не залежало від супутнього лікування (антитромбоцитарні та ліпідознижувальні засоби). На думку авторів дослідження, пацієнтам із високим ризиком розвитку інсульту слід призначати раміприл незалежно від вихідного рівня АТ (Bosch et al., 2002).

Власне, завдяки чітким перевагам раміприлу, дослідження було припинено достроково. Цікаво, що після стандартизації

за змінами систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) кардіоваскулярні переваги препарату підтвердилися.

Отже, раміприл не лише чинить антигіпертензивну дію, а й має вазо- та нефропротекторний ефекти (HOPE investigators, 2000).

Переваги раміприлу щодо тривалого виживання пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ускладненим серцевою недостатністю

Використання іАПФ, які сприяють зниженню смертності й тяжкості стану в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та ішемічною хворобою серця, стало загальноприйнятою стратегією лікування пацієнтів із ГІМ та СН (Garg and Yusuf, 1995; Yusuf et al., 2000; Yusuf, 2003).

Дослідження AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) підтвердило, що терапія іАПФ сприяла значущому зниженню смертності від усіх причин у середньому через 15 міс. після рандомізації (AIRE study Investigators, 1993). За даними додаткового дослідження AIREX (AIRE Extension), ці переваги збереглися через 3 роки (Hall et al., 1997).

Малоймовірно, що надалі будуть проводитися контрольовані плацебо дослідження впливу іАПФ на виживаність пацієнтів із ГІМ та СН, оскільки відмова від призначення ефективного лікування була б неетичною. Тому J. Wu et al. (2021) здійснили дослідження AIRE-S (AIRE survival), щоб оцінити довгостроковий (упродовж 29,6 року після рандомізації) вплив терапії раміприлом на тривалість виживання, проаналізувавши дані учасників випробування AIRE.

Матеріали та методи дослідження

Метою багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого контрольованого плацебо дослідження AIRE в паралельних групах було виявити потенційні переваги лікування раміприлом (цільова доза 10 мг/добу) для пацієнтів після ГІМ, ускладненого клінічними ознаками СН.

Під час дослідження всі пацієнти з ГІМ (підтвердженим даними електрокардіографії та визначення рівнів серцевих ферментів), а також з ознаками транзиторної або персистувальної СН (підтвердженої даними рентгеноскопії грудної клітки щодо лівошлуночкової недостатності або аускультативними даними про набряк легенів, або наявності третього тону серця за стійкої тахікардії), отримували терапію діуретиками або вазодилататорами.

Особи з ознаками клінічної нестабільності, протипоказаними до застосування терапії іАПФ, вродженою або спричиною вадами клапанів СН, а також із клінічно вираженою СН, що потребувала відкритого лікування іАПФ, не брали участь у дослідженні. Загалом у дослідженні брали участь 2006 пацієнтів із ГІМ та клінічними ознаками серцевої недостатності (у 144 центрах із 14 країн).

Лікування починалося в стаціонарі у проміжку між 3 і 10-м днями після ГІМ. Пацієнти спочатку отримували 2,5 мг раміприлу або плацебо двічі на день. За умови хорошої переносимості вони приймали цю дозу протягом 2 днів із наступним переходом на 5 мг раміприлу або плацебо двічі на день до завершення дослідження.

Усіх рандомізованих пацієнтів обстежували в динаміці через 4 та 12 тижнів після рандомізації та згодом — через кожні 12 тижнів до завершення дослідження. На кожному візиті реєстрували ускладнення, побічні ефекти, прихильність до терапії, а також супутнє лікування. Пацієнти могли продовжувати або розпочинати будь-яке інше необхідне лікування, за винятком застосування іАПФ. Їм було рекомендовано обов'язковий контроль рівня калію, особливо при використанні калійзберігаючих діуретиків або препаратів калію.

Первинною кінцевою точкою була смертність від усіх причин. Криві виживання отримували за допомогою методу Каплана—Меєра.

Вторинною кінцевою точкою був час до першої підтвердженої вторинної події, зокрема смерті, прогресування до тяжкої резистентної серцевої недостатності, повторного ІМ або інсульту.

Зокрема, 1004 пацієнти були рандомізовані для лікування раміприлом і 982 — плацебо. Середній час до рандомізації становив 5,4 дня після ГІМ в обох групах. Групи були добре збалансовані щодо всіх демографічних аспектів. Загалом 58% пацієнтів отримали тромболітичну терапію.

Середній період спостереження в динаміці становив 15 міс., а мінімальний — шість.

На рисунку 1 наведено показники смертності від усіх причин. Розбіжність кривих смертності виникла рано, криві продовжували розходитися до завершення дослідження. Зареєстровано 170 смертей (17%) у групі застосування раміприлу та 222 смерті (23%) — у групі плацебо, що становило зниження ризику смерті на 27% (статистично високий показник; $p = 0,002$).

Для аналізу вторинних подій використовували лише дані, отримані для першої підтвердженої події кожного окремого пацієнта, а саме смерть, повторний ІМ, інсульт або розвиток тяжкої/резистентної серцевої недостатності. Аналіз зазначених вторинних результатів виявив зниження ризику на 19% для першої підтвердженої події, що є статистично високим показником.

Раміприл, який призначали пацієнтам із клінічними ознаками серцевої недостатності після ГІМ упродовж 15 місяців, забезпечував високозначне і суттєве зниження смертності від усіх причин. Криві смертності для раміприлу та плацебо почали чітко розходитися вже через кілька тижнів після початку лікування і цей процес продовжувався до завершення дослідження.

Зокрема, було виявлено значний, хоча трохи менший ефект препарату на вторинну кінцеву точку, а саме час до виникнення першої підтвердженої клінічної події (смерть, прогресування до тяжкої/резистентної СН, повторний ІМ або інсульт).

Продовження цього дослідження — AIREX (AIRE Extension, 1997). У ньому взяли участь 603 пацієнти, які погодилися продовжити приймання раміприлу в дозуванні 5 мг двічі на добу. Як відомо, до 59-го місяця в групі застосування раміприлу виживання було на 11,4% вище, що відповідало достовірному зниженню відносного ризику смерті на 36% (рис. 2).

Середнє збільшення продовження життя в цій групі становило 1,45 року. Отже, було підтверджено не тільки високу ефективність препарату, але і її збереження у часі. Також було зроблено висновок про те, що лікування раміприлом після ГІМ має продовжуватися невизначено довго.

Для дослідження AIRE-S було отримано інформацію про смертність від будь-яких причин для всіх учасників із Великої Британії.

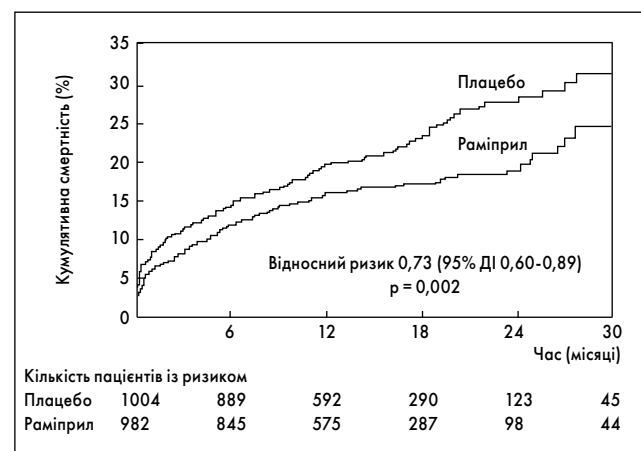


Рисунок 1. Криві смертності, які ілюструють частоту первинної кінцевої точки (смертність від усіх причин), проаналізовану для всіх рандомізованих пацієнтів

Адаптовано за Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study Investigators. Lancet. 1993; 342: 821–8.

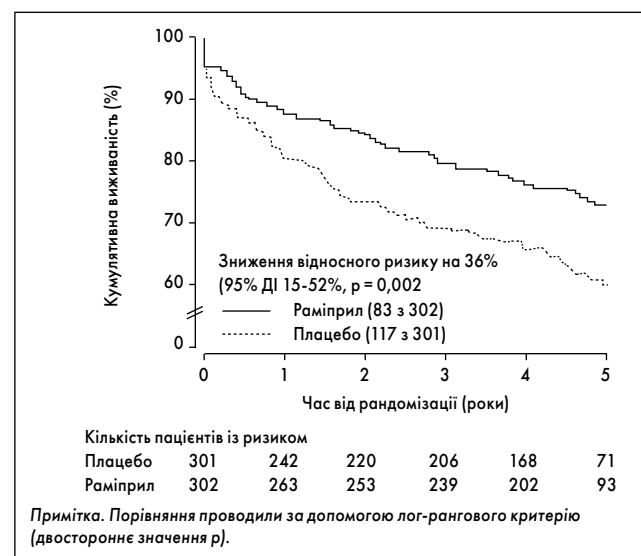


Рисунок 2. Оцінка за методом Каплана-Меєра виживаності пацієнтів, які приймали раміприл або плацебо

Адаптовано за Hall A.S. et al. Follow-Up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) study. acute infarction ramipril efficacy. Lancet. 1997; 349: 1493–7.

Статистичний аналіз

Статистичну значущість відмінностей частки пацієнтів, які з різних причин припиняли лікування, порівнювали для груп плацебо та раміприлу за допомогою точного критерію Фішера та кривих виживання Каплана—Меєра. Показник середньої виживаності (restricted mean survival time — RMST) використовували для вимірювання середнього часу виживання від рандомізації до будь-якої точки часу спостереження. RMST обрали для моделювання даних, оскільки криві виживання для груп раміприлу та плацебо перетиналися під час спостереження і відношення ризиків (BP) залежало від часу.

Різницю між показниками очікуваної тривалості життя (life expectancy difference — LED, різниця між RMST) і коефіцієнт очікуваної тривалості життя (life expectancy ratio — LER, відношення RMST) розраховували для кожного моменту часу для кількісного оцінювання ефектів лікування раміприлом.

Окремо розраховували RMST для груп раміприлу та плацебо, зважаючи на базові характеристики пацієнта (вік, стать, історія хвороби та тип ГІМ).

Середню тривалість життя, представлену середнім часом виживання, оцінювали за кривими Каплана—Меєра. Передбачалося, що протягом 5 років після закінчення дослідження пацієнти групи плацебо будуть отримувати терапію раміприлом або іншим іАПФ, ефект лікування яким буде подібним до такого в групі раміприлу.

Оцінювали скориговані BP для кожного сценарію кожні 5 років із моменту рандомізації впродовж 25 років, а 95% довірчий інтервал (ДІ) визначали за допомогою спеціальної методики для визначення помилки вибірки (бутстрепінгу).

Результати та обговорення

Статус щодо виживаності для всіх 603 пацієнтів встановлювали через 27,6 року після закінчення дослідження AIRE. Зокрема, середній вік пацієнтів обох груп сягав 64,7±9,6 року. «Сліпий» період випробування для пацієнтів тривав у середньому 12,9 міс. (для групи раміприлу 12,4 міс.; для групи плацебо 13,4 міс.). Припинення лікування через його непереносимість (21,9% проти 9,3%, p<0,001) та відмову пацієнтів (9,3% проти 3,3%, p=0,002) траплялося частіше в групі застосування раміприлу, а через смерть (11,0% проти 6,3%, p=0,021) або розвиток тяжкої клінічної СН (13,6% проти 7,3%, p=0,008) — у групі плацебо.

Загалом було зафіксовано 541 (89,7%) випадок смерті (266 у групі застосування плацебо та 275 — у групі раміприлу), середній час до настання смерті становив 7,9 року (0,0–28,7 року) після включення до дослідження. Виживаність наприкінці періоду спостереження не відрізнялася між групами раміприлу та плацебо (BP 0,96; 95% ДІ 0,81–1,15), оскільки майже всі пацієнти померли наприкінці періоду спостереження.

Середній час виживання — 8,3 року (95% ДІ 6,2–10,2) для групи плацебо та 9,6 року (95% ДІ 8,3–10,9) для групи раміприлу; подовження тривалості життя в групі раміприлу порівняно з групою плацебо, як різниця медіан часу виживання, — 14,5 міс. (95% ДІ 13,2–15,8). Перетин кривих виживаності припав на момент часу через 14 років після рандомізації, а найбільша різниця між показниками очікуваної тривалості життя для груп раміприлу та плацебо — на момент часу приблизно через 15 років після рандомізації (LED 11,6 міс.; 95% ДІ 0,7–22,6).

Величина LER була найбільшою приблизно через 7 років із моменту рандомізації (1,14; 95% ДІ 1,05–1,23). Наприкінці спостереження LED і LER між групами раміприлу і плацебо становили 7,4 міс. (95% ДІ від -10,0 до 24,9) і 1,06 (95% ДІ 0,93–1,21) відповідно.

Лікування раміприлом порівняно з прийманням плацебо ефективніше сприяло збільшенню очікуваної тривалості життя пацієнтів віком ≥65 років, ніж осіб віком <65 років (11,3 проти 5,7 міс.), а також поліпшувало цей показник для осіб усіх груп із супутніми захворюваннями:

- ЦД (LED 32,1 проти 5,0 міс.);
- попереднім ІМ (20,1 проти 4,9 міс.);
- СН в анамнезі (19,5 проти 4,9 міс.);
- артеріальною гіпертензією (АГ) (16,6 проти 8,3 міс.);
- стенокардією (16,2 проти 5,0 міс.).

Завдяки терапії раміприлом спостерігалось абсолютне та відносне збільшення очікуваної тривалості життя для всіх категорійних моментів часу рандомізації та всіх підгруп пацієнтів (за винятком осіб, у яких був ГІМ із зубцем Q у віці ≤25 років). Продemonстровано, що переваги лікування раміприлом щодо подовження тривалості життя пацієнтів із ЦД, стенокардією, СН в анамнезі та ІМ без зубця Q збільшувалися зі зростанням

часу після рандомізації. Користь лікування раміприлом щодо подовження тривалості життя була більш значущою для пацієнтів із супутніми захворюваннями, особливо із ЦД (LED 32,1 міс., 95% ДІ від -6,8 до 71,0; LER 1,54; 95% ДІ 0,9–2,61), ніж для учасників без коморбідних патологій.

Отже, за даними рандомізованого дослідження ефекту раміприлу в пацієнтів із ГІМ та клінічно визначеною СН із періодом спостереження майже 30 років, лікування препаратом сприяло значущому збільшенню виживаності. Цей ефект зберігався протягом 15 років після сліпого розподілу (лікування раміприлом чи приймання плацебо). Хоча його величина була найбільшою для пацієнтів із ЦД, продемонстровано перевагу щодо виживаності для всіх досліджуваних підгруп учасників із супутніми захворюваннями. **Загалом за кожен день, коли пацієнт отримував терапію раміприлом, його життя подовжувалося в середньому ще на день.**

J. Wu et al. зазначають, що у дослідженнях, у яких дотепер вивчали вплив іАПФ, встановлено лише їхній сприятливий ефект для пацієнтів із СН, без оцінки потенційного часу виживання (Swedberg et al., 1999; Jong et al., 2003). Терапія раміприлом сприяла досягненню найбільшого показника LED на момент часу приблизно через 15 років після рандомізації. Користь щодо зниження смертності з часом зменшувалася, проте лікування раміприлом продовжувало мати перевагу щодо виживання на момент часу через 29,6 року після рандомізації з показником LER1,06.

Як виявили J. Wu et al., пацієнти з ЦД, попереднім ГІМ, попередньою СН, АГ та стенокардією мали переваги терапії іАПФ. Показник виживаності для пацієнтів із ЦД

збільшився на 54%, що підтверджує інші докази користі іАПФ у цій популяції (HOPE Study Investigators, 2000).

На тлі тривалого ефекту раміприлу дані дослідження підтвердили, що механізми його ранньої дії сприяють віддаленим клінічним результатам. Дійсно, ще 1994 р. на підставі даних випробування GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarcto Micardico) було висунуто гіпотезу, що процес патологічного ремоделювання шлуночків може бути необоротно модифікований завдяки лікуванню іАПФ протягом лише місяця (Miocardico Nell'Infarto, 1996).

Висновки

Препарати групи іАПФ не лише ефективно знижують АТ, а й сприяють зменшенню захворюваності та смертності пацієнтів із ГІМ та клінічно вираженою СН. Найбільші переваги щодо захисту органів-мішеней можуть забезпечити засоби з підвищеною спорідненістю до тканинного АПФ, до яких належить раміприл. Результати досліджень підтверджують, що терапія раміприлом сприяє зменшенню частоти кардіоваскулярної смерті та смерті від усіх причин, інфаркту міокарда, інсультів і транзиторних ішемічних атак. Продemonстровано, що лікування раміприлом приблизно протягом року, розпочате на ранній стадії після ГІМ у пацієнтів із СН, сприяє поліпшенню показників виживання, причому тривалість життя збільшується в середньому на рік, а ефект позитивного впливу на цей показник зберігається протягом багатьох років.

Підготувала **Наталія Купко**



Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень*

Хартил®

РАМІПРИЛ

Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

Хартил®. Показання: артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда; зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

Хартил® АМ. Показання: лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін**. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

*Інструкція для медичного застосування.
**Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України доступний препарат **Хартил®** (раміприл) виробництва компанії Егіс (Угорщина). Показаннями для його застосування є: лікування артеріальної гіпертензії; профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу, цукровим діабетом (за наявності принаймні одного фактора серцево-судинного ризику); лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними ознаками; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. **Хартил®** — препарат європейської якості, він випускається у формі таблеток по 5 і 10 мг, № 28.

Всебічне геріатричне оцінювання: що, кому, для чого, як?

Геріатричні читання

У геріатрії на сучасному етапі її розвитку для досягнення найкращих результатів щодо загального здоров'я, якості життя, забезпечення автономії літньої людини використовується специфічний діагностично-лікувальний інструментарій – Всебічне геріатричне оцінювання. Ознайомлення широкого загалу лікарів із засадами цього золотого стандарту медико-соціального менеджменту актуально з огляду на невпинне старіння населення.

Зростаюча актуальність медико-соціального обслуговування літніх, визначається, передусім, демографічною ситуацією – старінням населення з виразним збільшенням частки осіб віком старше 80 років. Так, за прогнозами Організації Об'єднаних Націй (ООН) у XXI ст. цей процес прискориться більшою мірою в країнах, що розвиваються [23].

Цей демографічний тренд поєднується з феноменом збільшення тривалості життя людей із тяжкими захворюваннями, що визнається успіхами в їх лікуванні. Баланс глобального тягаря хвороб зміщується в бік хронічних хвороб, насамперед широкого спектра вік-асоційованої патології [4]. Яскравим прикладом може бути прогнозована динаміка поширеності деменції: до 2050 року очікується зростання кількості пацієнтів утричі – із 44 млн до 135 млн.

У такій новій реальності Україну, яка ввійде до топу найстаріших країн, очікує збільшення хронічних захворювань, рівня і тяжкості мультиморбідності, поліфармації, геріатричних синдромів (ГС), які знаменують кардинальне погіршення прогнозу щодо інвалідності та смерті. За таких умов неминучою стає потреба в розробці сучасних моделей геріатричної служби, інноваційних методів діагностики/лікування/догляду. Натепер можна констатувати, що започатковані в 40-х роках минулого століття специфічні підходи до ненозологічної діагностики у пацієнтів старшого віку сформувались у структуровану систему – всебічне геріатричне оцінювання (ВГО), яке більш ніж 30 років розробляється, модифікується і успішно імплементується у різних ланках охорони здоров'я, і це стосується не тільки розвинутих країн.

ВГО – структурований багатопрофільний процес оцінювання літніх осіб з ослабленим здоров'ям із подальшою розробкою, проведенням і контролем індивідуальних лікувально-відновлювальних програм мультидисциплінарною командою. Тобто ВГО є одночасно діагностичним і лікувальним процесом, під час якого визначаються медичні, фізичні, психічні, соціальні обмеження, розробляються і втілюються скоординовані втручання, спрямовані на максимально можливе покращення загального здоров'я цієї популяції. Цей методологічний/методичний інструментарій, сенсом якого є цілісний підхід до літньої людини, розглядається як основа комплексного догляду за особами старшого віку, найкращим для оцінювання стану здоров'я та визначення потреб у їх медичному та соціальному обслуговуванні, догляді [10, 11, 12, 15].

Основними задачами ВГО є підвищення точності діагностики, оптимізація медикаментозної терапії, покращення результатів лікування (зокрема, функціонального статусу і якості життя), оптимізація місця проживання, мінімізація непотрібного використання послуг, організація довгострокового ведення пацієнта [19].

Відмінні характеристики ВГО

Серед відмінних характеристик слід згадати такі:

- Мета: покращення не тільки, а інколи не стільки, прогнозу, а саме якості життя, функціонального стану як здатності до самообслуговування, автономії.

- Цільовий контингент: категорія літніх осіб, яка передбачувано отримає користь від проведення ВГО.

- Здійснюється мультидисциплінарною командою, склад якої формується залежно від індивідуального профілю.

- Використовуються стандартизовані геріатричні інструменти; їх кількість і специфіка залежать від індивідуальних характеристик пацієнта і спрямовані на визначення різних аспектів функціонування, певних порушень, зокрема ГС, потреб у соціальній підтримці.

- На всіх етапах ВГО – визначення цілей, пріоритетів, методів лікування/реабілітації/обслуговування – безпосередньо бере участь пацієнт/особа, яка обслуговує, обов'язковим є врахування їхніх побажань.

ВГО містить п'ять доменів, що відображають цілісний біопсихосоціальний підхід до оцінювання пацієнта, а саме:

1. Фізичне здоров'я та стан харчування – соматичні захворювання/синдроми, фізичні ГС, як-от нетримання сечі, падіння, порушення слуху/зору;

2. Психічне та емоційне здоров'я – депресивні розлади, когнітивна дисфункція, деменція.

3. Функціональний статус – різного ступеня порушення здатності до самообслуговування.

4. Соціальний стан, як-от самотність, брак підтримки сім'ї.

5. Стан навколишнього середовища – оцінка ризиків, наприклад слизька підлога, погане освітлення.

Формування мультипрофесійної команди є ключовим процесом. Ефективність функціонування команди забезпечується чітким розподілом компетенцій, взаємним інформуванням, доступом до документації, регулярними нарадами для обговорення результатів обстеження та розробкою і відповідною корекцією втручання. Склад команди визначається за індивідуальним профілем пацієнта. Зазвичай у країнах із розвинутою геріатричною службою на геріатра/сімейного лікаря/лікаря загальної практики припадає створення такої команди та оцінювання фізичного і психоемоційного здоров'я, клінічний фармацевт аналізує медикаментозне лікування, особливо в разі поліфармації, навчена медсестра оцінює різні аспекти особистої гігієни, фізіотерапевт/фахівець із лікувальної фізкультури – рівновагу та рухливість, ерготерапевт – повсякденну активність, соціальний працівник – соціальні аспекти тощо.

Етапи проведення ВГО

Етапи проведення ВГО:

- Скринінг.
- Оцінювання – традиційна і, власне, геріатрична діагностика.

- Планування цілеспрямованих втручання.

- Проведення втручання, контроль, корекція.

Скринінг проводиться для ідентифікації осіб, які підлягають ВГО. На цьому етапі виключаються пацієнти, у яких проведення спеціальних геріатричних діагностичних і лікувальних процедур ВГО недоцільно. Це дві протилежні групи:

- 1) фізично і ментально збережені люди, не обтяжені тяжкою/множинною патологією, соціально активні;

- 2) особи з вкрай поганим станом здоров'я, виразною деменцією, інвалідністю, повною залежністю від сторонньої допомоги, прогнозовано короткою тривалістю життя (термінальні стадії захворювань).

Ініціювати проведення ВГО може рутинне спостереження за пацієнтом, наприклад, у разі порушень ходи і рівноваги, неадекватних відповідей на питання тощо. Поважний вік (80 років і старше), мультиморбідність із наявністю, зокрема, таких станів, як серцева недостатність і онкопатологія, часте звернення по медичну допомогу може ідентифікувати пацієнтів, яким проведення ВГО дасть користь. Для скринінгу можливих ГС використовують прості, необтяжливі за часом анкети і тести.

Оцінювання, діагностичний етап ВГО, поєднує традиційне і, власне, геріатричне обстеження.

Традиційна діагностика в геріатрії має свої особливості. Акцентується на цілеспрямованому пошуку тривожних симптомів, наприклад каротидних шумів, передракових змін шкіри тощо. Звичайне вимірювання артеріального тиску доповнюється його реєстрацією в ортостазі, особливо в разі падіння, синкопальних і пресинкопальних станів, змін в антигіпертензивній терапії; вимірювання проводять і після їди за наявності симптомів постпрандіальної гіпотензії. Геріатричної інтерпретації потребують і результати інструментальних і лабораторних досліджень. Зокрема, зі зменшенням м'язової маси концентрація креатиніну в крові коректно не відображає функціональний стан нирок, водночас розрахункові методи оцінювання швидкості клубочкової фільтрації та кліренсу креатиніну можуть грішити гіпердіагностикою хронічної хвороби нирок [5].

Геріатрична діагностика, її специфічними елементами геріатричної діагностики є оцінка функціонального, фізичного, психічного та емоційного стану, огляд медикаментозної терапії, характеристика соціального стану і навколишнього середовища.

Оцінка функціонального статусу, фізичного, психічного і емоційного стану

Функціональний статус – здатність до самообслуговування у повсякденному житті – залежить від стану здоров'я, оточення літньої людини, соціальної підтримки. За результатами анкетування



Л.М. Єна



Г.М. Христофорова

виокремлюють три рівні повсякденної активності. Базовий, найнижчий рівень, включає найпростіші дії, як-от купання, одягання. Інструментальний, проміжний рівень автономії, реєструється в разі спроби виконувати складніші процеси, наприклад робити покупки, самостійно приймати ліки, вести фінансові справи. Високий функціональний статус передбачає спроможність до складних дій.

Визначення порушень фізичного і психоемоційного стану з встановленням ГС здійснюють за методами, регламентованими в конкретній країні. До складу ГС, які підлягають діагностиці, зазвичай належать поліфармація, когнітивна дисфункція, депресія, падіння, порушення ходи та рівноваги, нетримання сечі, сенсорні дефіцити, малнутриція, остеопороз [12, 15].

ГС мають несприятливий прогноз щодо тривалості життя, функціонального стану, якості життя, крім того, окремі показники (як-от базова повсякденна активність, швидкість звичайної ходьби) мають прогностичну значущість [22].

На жаль, нині бракує єдиних стандартів діагностики більшості ГС. Особлива невизначеність стосується найбільш значного і значущого синдрому старечої астенії (Frailty), для якого запропоновано тепер близько 90 методів визначення: анкетні, тестові, комбіновані. До сьогодні не вирішено концептуальні підходи до його визначення: чи йдеться про фізичний стан (Фенотип Frailty, анкета FRAIL), чи про сукупність фізичних, психоемоційних дефіцитів, лабораторних відхилень, певної вік-асоційованої патології та інвалідності (Індекс Frailty), чи ще й додавання соціальної компоненти, як-от самотнє проживання (анкета Calgary Cardiac and Cognition Scale) [6, 13, 18]. До того ж в Україні бракує глосарій геріатричних термінів, і тому Frailty перекладається як ГС немічності, старечої астенії, дряхлості, крихкості.

Фармакоаналіз

Зокрема, фармакоаналіз передбачає медикаментозний огляд усіх вживаних ліків (рецептурних і безрецептурних медикаментів, харчових домішок, вітамінів, трав'яних зборів, крапель, лікувальних чаїв), комплаєнтність, потребу в зменшенні доз, заміні/скасуванні препаратів. Особлива увага приділяється пацієнтам із мультиморбідністю,

поліфармацію, ГС немічності, падіння, когнітивних порушень. Аналіз ревалентності фармакотерапії здійснюється на базі стандартних інструментів (наприклад, система STOPP/START, список Birs's). У зоні особливої уваги перебувають антипсихотики, антидепресанти, седативні, антигіпертензивні препарати. Поліфармація характерна для гериатричного контингенту: 25-50% пацієнтів віком 75 років і старше приймають п'ять і більше препаратів [21]. Вона поєднується з підвищеним ризиком смерті, зниження функціонального статусу, ГС когнітивної дисфункції, падіння, нетримання сечі, порушення харчування [16, 20].

Характеристика соціального статусу і навколишнього середовища

Визначенням чинників ризику (найчастіше ризику падіння) є обов'язковою компонентою ВГО. Деякі соціальні негаразди, як-от самотнє проживання, розглядаються як ГС.

Планування та імплементація цілеспрямованих втручань

Процес планування та імплементації цілеспрямованих втручань включає:

- формування листа проблем;
- визначення пріоритетної проблеми/проблем натепер;
- складання персоніфікованого плану лікування/догляду/підтримки із залученням (у разі потреби) соціальних служб;
- проведення запланованих втручань.

За результатами діагностики мультипрофесійна команда формує список проблем і конкретні шляхи їх розв'язання. Як правило, що старше пацієнт, що більше хвороб, вживаних медикаментів, то довший список проблем. Непростим самотійним завданням за цих умов

є визначення пріоритетів, питань, які потребують термінового вирішення. Так, падіння як основна причина травматичної смерті і тяжких травм літніх людей завжди визначається як пріоритетна проблема, яка потребує імплементації певного алгоритму [7]. Пріоритетність не є сталою, і з плином часу на авансцену можуть виходити ті чи інші першочергові проблеми.

До базових елементів втручань належать: корекція фармакотерапії щодо конкретних препаратів, дозувань, обов'язкове скасування потенційно небезпечних медикаментів; фізичні вправи — індивідуально підібрані силові, резистивні, аеробні; індивідуальні дієтичні програми — мінерали (кальцій, магній), вітаміни (вітамін Д, фолієва кислота), протеїнові суміші.

Контроль ефективності імplementованих заходів є одночасно завершальним етапом КГО і початковим кроком наступного кола заходів, оскільки результати проведення діагностичних процедур мультидисциплінарною командою можуть свідчити не тільки про ефективність/неефективність проведених втручань, а й про виникнення нових нагальних проблем.

На рисунку зображено структуру ВГО.

У яких закладах проводять ВГО?

ВГО проводять на усіх ланках охорони здоров'я, водночас його обсяг, складність, специфіка залежать від конкретних проблем і здійснюється у закладах різного рівня [2]. Особлива роль належить первинній ланці загальної клінічної практики [2, 5].

ВГО не тільки імplementується в багаторівневу систему охорони здоров'я, а й модифікує її: методологію ВГО з первинним скринінгом ГС покладено в основу сучасної організації гериатричної служби в Російській Федерації [1].

Імplementація ВГО залишається досить низькою навіть у деяких країнах Європи, що пов'язано в низькою обставин, найперше тривалістю — не менш як дві години. Процедура може бути скорочена завдяки заповненню анкет, які передують огляду лікаря. Також розробляють мінімізовані версії ВГО. Наприклад, на підставі визначення восьми ГС, які асоціюють із функціональним зниженням та передбачуваною ефективністю втручань (когнітивна дисфункція, депресивні розлади, нетримання сечі, погіршення зору і слуху, малнутриція, остеопороз, порушення ходи та рівноваги), розроблено коротку діагностичну батарею з простих валідизованих тестів [15]. Водночас розроблено і активно використовуються різновиди ВГО з акцентом на ті чи інші ГС залежно від галузі медичної практики — кардіології, онкології ендокринології, урології, психіатрії тощо [3, 8, 9, 14, 17, 24].

Висновки

Нині ВГО є золотим стандартом лікування/догляду гериатричного пацієнта, що передусім орієнтоване на покращення функціонального стану та якості життя. Необхідність у всебічній характеристиці — біологічній, психоемоційній, соціальній, духовній — літньої людини передбачає формування мультидисциплінарної команди, склад якої зумовлений індивідуальним профілем пацієнта. ВГО не відмінняє синдромно-нозологічний підхід, який домінує в сучасній медицині, а саме модифікує, поглиблює, розширює, розставляються акценти і пріоритети. Власне, наголошується на збереженні/покращенні автономії в повсякденному житті завдяки цілеспрямованому виявленню і впливу на стани, що погіршують функціонування і якість життя пацієнта — слабкість,

складнощі з пересуванням, падіння, нетримання сечі, хронічний біль, депресія, когнітивна дисфункція, зниження зору, слуху тощо. Соціальна складова є важливою компонентою ВГО. Процес охоплює етапи скринінгу, діагностики, вироблення ціль-орієнтованого плану, його імплементації та контролю. Треба також зауважити, що ідеологія ВГО є загальноприйнятою, водночас конкретні гериатричні інструменти, що реалізуються на певних його етапах, різняться залежно від країни: відповідальність за розробку ВГО покладається на національні гериатричні товариства, його модифікації для окремих галузей медицини — кооперацію гериатрів з іншими профільними асоціаціями.

Література

1. Ткачова О.Н., Руніхіна Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30, № 2. С. 236.
2. Anmelde Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Anmeldebeider AWMF, Koordination: Sonja Krupp, Helmut Frohnhofer.
3. Aleixo G.F.P., Choi S.K., Tan A.J. et al. Is «Geriatric» Assessment Just for Older Patients? *Oncologist*. 2020. Vol. 25, № 4. P. 355-358.
4. Beard J.R., Bloom D.E. Towards a comprehensive public health response to population ageing. *The Lancet*. 2015. Vol. 385, № 9968. P. 658-661. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61461-6.
5. British Geriatric Society. Comprehensive geriatric assessment toolkit for primary care practitioners. *Mariory Warren House*. 2019. 46 p.
6. Freiheit E.A., Hogan D.B., Eliasziw M. et al. Development of a frailty index for patients with coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc*. 2010. Vol. 58. P. 526-531.
7. Gates S., Fisher J.D., Cooke M.W. et al. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *The British Medical Journal*. 2008. Vol. 336, № 7636. P. 130-133. DOI: 10.1136/bmj.39412.525243.be.
8. Harding S. Comprehensive geriatric assessment in the emergency department. *Age Ageing*. 2020. Apr 21. pii: afaa059. DOI: 10.1093/ageing/afaa059.
9. Jia Y., Gao Y., Li D. et al. Geriatric Nutritional Risk Index Score Predicts Clinical Outcome in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Nurs*. 2020. Apr 18. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000674.
10. Jiang S., Li P. Current Development in Elderly Comprehensive Assessment and Research Methods. *Biomed Res Int*. 2016. 3528248. DOI: 10.1155/2016/3528248.
11. Lawton M.P., Moss M., Fulcomer M. et al. A research and service oriented multilevel assessment instrument. *Journals of Gerontology*. 1982. Vol. 37, № 1. P. 91-99.
12. Lee H., Lee E., Jang L.Y. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci*. 2020. Vol. 35, № 3. e16. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e16.
13. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World Journal*. 2001. Vol. 1. P. 323-336. DOI: 10.1100.
14. Michalik C., Juszczak K., Maciukiewicz P. et al. Geriatric assessment among elderly patients undergoing urological surgery: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med*. 2020. Vol. 29, № 3. P. 399-407.
15. Mueller Y.K., Monod S., Locatelli I. et al. Performance of a brief geriatric evaluation compared to a comprehensive geriatric assessment for detection of geriatric syndromes in family medicine: a prospective diagnostic study. *BMC Geriatr*. 2018. Vol. 18. P. 72. DOI: 10.1186/s12877-018-0761-z.
16. Onda M., Imai H., Takada Y. et al. Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: a retrospective study using a nationwide survey in Japan. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5, № 8. e007581.
17. Overcash J., Ford N., Kress E. Comprehensive Geriatric Assessment as a Versatile Tool to Enhance the Care of the Older Person Diagnosed with Cancer. *Geriatrics (Basel)*. 2019. Vol. 4, № 2. pii: E39. DOI: 10.3390/geriatrics4020039.
18. Rosen S.I., Reuben D.B. Geriatric assessment tolls. *Mount Sinai Journal of medicine*. 2011. Vol. 78. P. 480-487.
19. Rubenstein L.Z. Joseph T. Freeman Award Lecture: Comprehensive Geriatric Assessment: From Miracle to Reality. *The Journals of Gerontology*. 2004. Vol. 59, № 5. P. 473-477. URL: https://doi.org/10.1093/gerona/59.5.M473.
20. Shan B., Hajjar E. Polypharmacy, Adverse Drug Reaction, And Geriatric Syndrome. *Clin Geriatr Med*. 2012. Vol. 1, № 28. P. 173-186.
21. Sigurdardottir A.K., Arnadottir S.A., Gunnarsdottir E.D. Medication use among community-dwelling older Icelanders. Population-based study in urban and rural areas. *Laeknabladid*. 2011. Vol. 97, № 12. P. 675-680.
22. Studenski S., Perera S., Patel K. et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama*. 2011. Vol. 305, № 1. P. 50-58. DOI: 10.1001/jama.2010.1923.
23. World Health Organization. Good Health Adds Life to Years. Geneva, Switzerland: WHO, 2012.
24. Zeyfang A., Berndt S., Aurnhammer G. et al. A short easy test can detect ability for autonomous insulin injection by the elderly with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc*. 2012. Vol. 13. P. 81.

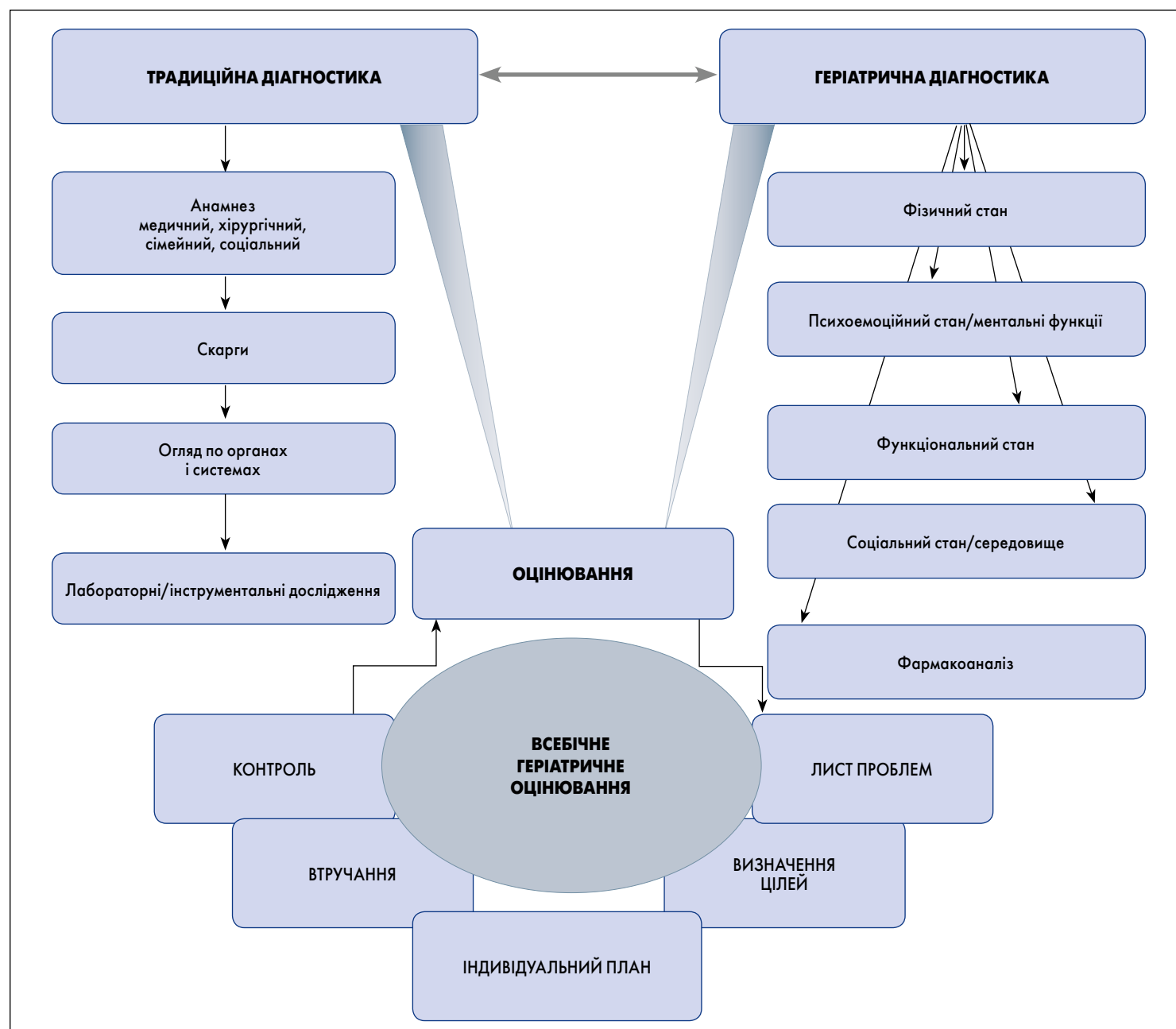


Рисунок. Структура всебічного гериатричного оцінювання

Серце потребує енергії?



Збалансоване поєднання Калію, Магнію та Коензиму Q10 для підтримки нормального енергетичного обміну серцево-судинної системи

UA-KORA-IMI-092022-039

Не є лікарським засобом. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної системи. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності. Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи. Рутин та коензим Q10 мають науково підтверджені антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

**ТОВ «Асіно Україна» | Бульвар В.Гавела, 8 | Київ | 03124 |
Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua**

 **acino**
Switzerland

Нормалізація вмісту калію в організмі як профілактика серцево-судинних захворювань

Дефіцит життєво важливих мікро- і макроелементів в організмі призводить до дисбалансу фізіологічних процесів із формуванням патологічних станів і захворювань. Важливу роль у цьому відіграє порушення електролітного балансу, зокрема вмісту калію. Результати низки досліджень акцентують увагу на важливості профілактики та корекції дефіциту цього важливого нутрієнту через його потенційну роль у патогенезі таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда (ІМ), аритмії, церебральний інсульт тощо.

Регуляція балансу рідини в організмі є ключовою для підтримки стану здоров'я. Однією з умов підтримання цього балансу є зв'язок між загальною кількістю води в організмі та загальною кількістю ефективних розчинених речовин (тонічність). Порушення тонузу належить до основних чинників, які відповідають за зміни об'єму клітин, що може мати критичний вплив на функцію та виживання клітин мозку. Як зазначають дослідники, розчинені речовини, розподілені майже виключно в позаклітинному відділі (зокрема, солі натрію) і у внутрішньоклітинному відділенні (зокрема, солі калію), сприяють підтриманню тонузу (Roumelioti et al., 2019).

Калій (К) відіграє ключову роль у клітинному гомеостазі та бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Іони калію (K^+) залучені до формування клітинних потенціалів дії, передачі нервових імпульсів, скорочення кардіоміоцитів, скелетних і неспосмугованих м'язових волокон, регуляції та підтримки функції сечовидільної системи. Власне, калій є основним внутрішньоклітинним катіоном, вміст якого в клітині в нормі становить 150–160 ммоль/л, а в плазмі крові – 3,5–5,5 ммоль/л. До організму він надходить з їжею та абсорбується через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), а його надлишок екскретується нирками. Так, добова потреба дорослої людини у К становить 40–100 ммоль/л (Федорова, 2014).

Потенційними причинами розвитку клінічно значущої гіпокаліємії (<3,6 ммоль/л) є сечогінна терапія, недостатнє надходження калію з їжею, дієта з високим вмістом натрію та гіпомагніємія. Зокрема, порушення рівня К у сироватці крові часто спостерігаються на тлі гострої серцевої недостатності (СН) внаслідок нейрогормональних розладів, наявності хронічних супутніх захворювань (наприклад, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету), а також у зв'язку зі специфічними лікуванням, як-от приймання діуретиків та інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (Urso et al., 2015). У більшості випадків гіпокаліємія має вторинний характер і розвивається на тлі застосування діуретиків (Khow et al., 2014). Своєю чергою, наявність дискаліємії може перешкоджати ефективному лікуванню, а також підвищувати ризик аритмічних ускладнень (Komajda et al., 2016).

Наслідки дефіциту калію в організмі

Зменшення вмісту К у сироватці крові спричинює шлуночкову аритмію внаслідок змін електрофізіологічних характеристик волокон міокарда. Гіпокаліємія, зумовлена тіазидними та петльовими діуретиками, може призвести до раптової серцевої смерті пацієнтів з АГ та застійною СН. Крім того, гіпокаліємія є незалежним чинником ризику летальних шлуночкових аритмій, що виникають на тлі гострого ІМ, і значною мірою призводить до розвитку аритмій, пов'язаних із голодуванням та алкоголізмом (Gettes, 1992).

Власне, СН, частота та поширеність якої постійно зростає, є кінцевим наслідком різноманітних серцевих захворювань і пов'язана з низькою довгостроковою виживаністю, яка оцінюється як 50% на 5-й рік після встановлення діагнозу (Ponikowski et al., 2016).

Калій є важливим елементом у клітинному метаболізмі та збудливості мембран, тому його підтримання в межах терапевтичного діапазону має важливе значення для серцевого ритму (Bielecka-Dabrowa et al., 2012). Дискаліємія (як гіпо-, так і гіперкаліємія) особливо актуальна для пацієнтів із СН, зважаючи на пов'язану нейрогормональну активацію та застосування інгібіторів РААС і діуретиків, які можуть чинити вплив на гомеостаз К та підвищувати ризик аритмії. Традиційно гіпокаліємія вважається небезпечнішою для пацієнтів із СН через пов'язаний ризик фібриляції шлуночків і токсичності дигоксину. Для всебічного оцінювання прогностичного впливу дискаліємії та її моделі в реальних клінічних умовах К. Matsushita et al. (2019) провели перехресний та поздовжній аналіз даних 142 087 пацієнтів із нещодавно діагностованою СН.

Зокрема, гіпокаліємію (<3,5 ммоль/л) на початковому рівні спостерігали у 3,0% популяції, тоді як гіперкаліємію (≥5,5 ммоль/л) – у 0,9%. Ще 20,4 і 5,7% мали незначну гіпокаліємію (3,5–3,9 ммоль/л) і незначну гіперкаліємію (5,0–5,4 ммоль/л) відповідно. Ключовими чинниками, що корелювали з гіпокаліємією, були расова належність (афроамериканці), високий АТ і використання некалійзберігальних діуретиків, а з гіперкаліємією – зниження функції нирок. Оцінювання вихідних рівнів К підтвердило, що зв'язок зі смертністю можна описати U-подібним графіком: ризик був найнижчим для значень 4,0–4,5 ммоль/л. Стійка (> 50% вимірювань), періодична (1–50% вимірювань) і транзитрна (поодинокі вимірювання) гіпо- та гіперкаліємія впродовж року після встановлення діагнозу СН також були пов'язані з підвищенням смертності незалежно від вищезгаданих значень для дискаліємії.

Р. Caravaca Perez et al. (2022) дослідили поширеність дискаліємії (гіпо- або гіперкаліємії) та її динамічні зміни під час госпіталізації пацієнтів із гострою СН, а також її віддалений клінічний вплив після госпіталізації. Було проаналізовано дані 1779 осіб, госпіталізованих із цим діагнозом, яких розділили на три групи відповідно до рівня калію як на момент госпіталізації, так і при виписці: пацієнти з гіпокаліємією (вміст калію <3,5 мекв/л), із нормокаліємією (вміст калію 3,5–5,0 мекв/л) та з гіперкаліємією (вміст калію >5 мекв/л). Поширеність гіпокаліємії при госпіталізації становила відповідно 8,2%, а при виписці – 6,4%. Серед усіх моделей дискаліємії стійка гіпокаліємія

(відносний ризик [BP] 3,17; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,71–5,88; $p < 0,001$) і транзитрна гіперкаліємія (BP 1,75; 95% ДІ 1,07–2,86; $p = 0,023$) були пов'язані зі зниженням виживаності протягом року.

Вчені дійшли висновку, що в пацієнтів із гострою СН гіперкаліємія є незалежним предиктором вищої внутрішньолікарняної смертності. До того ж стійка гіпокаліємія та транзитрна гіперкаліємія на момент госпіталізації є незалежними предикторами смертності впродовж року. Отримані результати акцентують увагу на важливості моніторингу та корекції рівня К через підвищений ризик летальних клінічних подій у коротко- та довгостроковій перспективі (Caravaca Perez et al., 2022).

Препарати калію в медичній практиці

Низький рівень К у плазмі крові (3,5–4,0 ммоль/л) потребує корекції, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку шлуночкової аритмії (осіб із СН; тих, хто приймає дигоксин; пацієнтів з ішемічною хворобою серця [ІХС] та ІМ в анамнезі). Стратегія подолання калієвого дефіциту охоплює: зниження доз діуретиків без ефекту збереження калію; обмеження споживання натрію; підвищене споживання їжі з високим вмістом К; приймання препаратів К. Діючими речовинами останніх зазвичай є солі К, певні особливості яких зумовлюють сферу їх застосування.

Цитрат калію

Цитрат К є ефективним залужнювальним агентом, при застосуванні якого збільшується екскреція К, при цьому його рівень у плазмі практично не змінюється. Тому застосування цитрату К для залужнення сечі при гомозиготній цистинурії є ефективним і може бути рекомендоване у разі відсутності тяжкої ниркової недостатності (Fjellstedt et al., 2001).

Він також є ефективним для профілактики нефролітіазу при дистальному нирковому тубулярному ацидозі. Дослідження, метою якого було визначення ефективності та оптимальної дози цитрату К для корекції аномалій сечовипускання і профілактики нефролітіазу у дітей із цим діагнозом, продемонструвало, що добавка цитрату калію в дозі 4 мекв/кг/добу сприяє успішній корекції більшості аномалій сечовипускання та підвищенню сатурації сечі оксалатом кальцію (Domrongkitchaiporn et al., 2002).

Серед побічних ефектів цитрату калію – нудота, блювання, діарея, біль у шлунку, головний біль і запаморочення. Цитрат калію випускають у формі таблеток, зокрема шипучих, та порошку. Щоб уникнути розладу шлунка або нудоти, його слід приймати під час їди або протягом 30 хв після неї (Shye, 2018).

Аспарагінат калію

Аспарагінова кислота підвищує проникність клітинних мембран для іонів магнію (Mg) та К, її солі дисоціюють, тому іони проникають у клітину як комплексні сполуки. Аспарагінат К-Mg здавна застосовують як для профілактики, так і для лікування ішемічних, гіпоксичних і некротичних процесів; чинить адаптогенний ефект, підвищуючи витривалість та опірність організму до різних стресових чинників; сприяє надходженню іонів K^+ та Mg^{2+} усередину клітини та відновлює адекватну роботу іонних насосів в умовах гіпокаліємії (Агеев і соавт., 2012).

Препарати аспарагінату К-Mg випускають як у формі таблеток, так і розчину для інфузії. Протипоказанням для їх застосування є зокрема метаболічний ацидоз, тяжка міастенія, гемоліз, ниркова недостатність. Одночасне застосування з калійзберігальними діуретиками та/або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, β-адреноблокаторами, нестероїдними протизапальними препаратами підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. До недоліків цих препаратів можна віднести відносно невеликий вихід чистого елементарного калію, що іноді потребує підвищення дозування (до 6 таблеток на добу), а отже, підвищує вартість лікування.

Хлорид калію

Цю сполуку використовують для лікування гіпокаліємії, спричиненої як недостатнім споживанням К, так і різноманітними захворюваннями. Ефективність КCl підтверджено як багаторічною практикою застосування, так і результатами проведених досліджень (Shye, 2018).

Застосування замінників харчової солі, які містять КCl, є потенційною стратегією зменшення споживання Na, збільшення споживання К, а отже, зниження АТ. Нині є емпіричні докази того, що часткова заміна NaCl замінниками солі, збагаченими К, знижує систолічний АТ (САТ) у середньому на 5,58 мм рт. ст. (95% ДІ від -7,08 до -4,09) і діастолічний АТ (ДАТ) на 2,88 мм рт. ст. (95% ДІ від -3,93 до -1,83). При цьому немає даних щодо можливого розвитку гіперкаліємії (Greer et al., 2020).

Як зазначають дослідники, вище споживання калію з їжею пов'язане з нижчою частотою інсультів і може знизити ризик розвитку ІХС і ССЗ загалом (D'Elia et al., 2011; Jayedi et al., 2019). Ці результати підтверджують рекомендації щодо збільшення споживання продуктів, багатих на калій, для запобігання судинним захворюванням. До того ж підвищення споживання калію та магнію може прискорювати відновлення після інсульту (Pan et al., 2017).

Китай є країною з високим рівнем захворюваності на АГ та церебральний інсульт (Shen and Ge, 2018). Відомо, що надмірне споживання Na, недостатнє споживання К та низьке співвідношення Na/K є важливими чинниками ризику АГ (Binia et al., 2015; Xu et al., 2020). Свого часу масштабне дослідження виявило, що збільшення добової екскреції Na із сечею пов'язане з підвищенням АТ (на кожні 100 ммоль/добу, тобто 2,3 г/добу, середнє підвищення САТ/ДАТ на 5–7/2–4 мм рт. ст.), а збалансована за вмістом Na і К дієта є важливою для здоров'я серцево-судинної системи (INTERsalt, 1988).

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує, щоб добове споживання Na не перевищувало 85 ммоль/добу, а добове споживання К становило не ≥ 90 ммоль/добу (WHO, 2012). Підвищений вміст натрію призводить до збільшення об'єму плазми та активації симпатичної системи, підвищення опору периферичних судин, зменшення еластичності артерій і збільшення АТ (Rust and Ekmekcioglu, 2017). За розробленими в Китаї настановами щодо лікування АГ рекомендовано, щоб щоденне споживання харчової солі не перевищувало 100 ммоль/добу (Chinese guidelines for the management of hypertension, 2019). Так, за даними на 2015 р., середньодобове споживання Na жителями Китаю віком ≥ 18 років становило 10,5 г/добу, що еквівалентно екскреції 180 ммоль Na із сечею на добу (Report on nutrition and chronic diseases of Chinese residents, 2015).

N. Sun et al. (2021) провели дослідження, метою якого було визначити споживання Na та К у пацієнтів із АГ, зокрема за підгрупами (вік і стать), та проаналізувати зв'язок вмісту електролітів та АТ. Було проаналізовано дані 9501 пацієнта з АГ (середній вік 54 роки). Середня 24-годинна екскреція Na та К із сечею становила $156,7 \pm 81,5$ та $39,2 \pm 20,2$ ммоль/добу відповідно (що еквівалентно 9,2 г/добу NaCl та 2,9 г/добу KCl), співвідношення Na/K становило 4,14. Рівень електролітів у сечі був нижчим у жінок, ніж у чоловіків (Na: 171,1 проти 138,7; $p < 0,05$; K: 40,3 проти 37,7; $p < 0,05$), та в літніх осіб, ніж у молодих (Na: 168,7 проти 139,9; $p < 0,05$; K: 39,5 проти 37,5; $p < 0,05$). На кожну одиницю збільшення співвідношення Na/K підвищувалися САТ/ДАТ на 0,46/0,24 мм рт. ст. Отже, для пацієнтів з АГ характерний високий вміст Na та низький вміст К, а зниження співвідношення Na/K завдяки зниженню вмісту Na і підвищенню вмісту К може допомогти контролювати АТ.

Міністерство охорони здоров'я Китаю поставило за мету до 2030 р. зменшити споживання Na до <5 г/день (Sun et al., 2021). Результати дослідження також підтвердили, що серед пацієнтів із АГ споживання Na на 17% вище в осіб віком <45 років порівняно з тими, кому >65 років. За даними додаткового аналізу, вище споживання солі може бути пов'язане не з більшою кількістю їжі, а з більшим вмістом у ній Na. Урбанізація змінює характер харчування та звички – більшість осіб молодого віку (близько 60%) харчуються поза домом принаймні двічі на день, а вміст солі у фаст-фуді неможливо контролювати. Люди похилого віку частіше зберігають традиційні сімейні харчові звички. Також дослідники зазначають, що обмеження вживання харчової солі та приймання добавок К сприятимуть зниженню АТ і поліпшенню клінічного прогнозу (Binia et al., 2015; Filippini et al., 2017; Poorolajal et al., 2017; Sun et al., 2021).

Скоригувати вміст К та інших мікроелементів, які поліпшать роботу судин і серця допоможе застосування дієтичної добавки Корамаг®, кожна капсула якого містить 286 мг KCl, а також є додатковим джерелом Mg, коензиму Q10, вітамінів Р та Е. Застосування двох капсул препарату Корамаг® забезпечить організм такою самою кількістю К, як приймання шести таблеток препарату аспарагінату К-Mg, при цьому вартість добавки є суттєво нижчою. Серед поширених побічних ефектів хлориду калію – розлади травлення, проте Корамаг® випускається у формі капсул, що допомагає уникнути подразнення ШКТ. Варто згадати також ще про один важливий момент, пов'язаний із потребою підтримки метаболізму в клітинах органів і тканин у нормі та сприяння нормальному обміну речовин: світ продовжує боротися з глобальною пандемією COVID-19. Інфекція SARS-CoV-2 має значний вплив на імунну систему, тож в умовах нестачі клінічно значущих засобів лікування варто зосередити увагу на методах, які допомагають зміцнити імунітет: збалансована дієта, достатнє споживання вітамінів і мікроелементів.

Р. Kumar et al. (2021) провели дослідження, результати якого підтвердили, що гіпокаліємія може підвищити ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому і гострої серцевої травми при COVID-19. Відомо, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензин-II ACE2 і знижує його експресію, що згодом призводить до гіпокаліємії (Alwaqfi and Ibrahim, 2020). Підвищена концентрація ангіотензину-II в плазмі крові пацієнтів із COVID-19, ймовірно, є причиною гострого ураження легень (Zemlin and Wiese, 2020). Як зазначають дослідники, концентрація калію значно нижча у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, ніж за легкої форми захворювання (Lipri et al., 2020). Зниження рівня калію в плазмі може бути маркером інфекції SARS-CoV-2.

Висновки

Електролітні аномалії, зокрема зниження рівня калію, є потенційними етіологічними чинниками широкого спектра серцево-судинних захворювань, особливо в пацієнтів, які отримують тіазидні та петльові діуретики. Застосування препаратів і добавок, які сприяють відновленню нормального рівня електролітів, є високо-ефективною стратегією як профілактики, так і лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, інфарктом міокарда, ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю та шлуночковими аритміями, а також підтримки нормального обміну речовин.

Підготувала **Наталія Купко**



Лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок: ключові положення оновлених рекомендацій

Європейське товариство судинної хірургії (ESVS) 2022 р. розробило оновлену настанову щодо лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен (ХЗВ). Основну увагу в ній зосереджено на ХЗВ нижніх кінцівок, пов'язаних із патологією поверхневих, перфорантних і глибоких вен нижніх кінцівок, а також вен органів черевної порожнини й малого таза. Ці рекомендації покликані допомогти судинним і загальним хірургам, судинним лікарям, інтервенційним радіологам, флебологам, дерматологам та лікарям швидкої/невідкладної медичної допомоги при веденні таких хворих і прийнятті належних клінічних рішень залежно від індивідуальних їх особливостей. Пропонуємо до вашої уваги огляд ключових положень цих настанов.

Що нового у рекомендаціях 2022 року?

Для більшої практичності та зручності структуру оновленої настанови ESVS (2022) щодо лікування ХЗВ порівняно з версією 2015 р. було суттєво змінено; зокрема, до розділів додано спеціальні підрозділи зі стратегій терапії із супровідними блок-схемами:

- Великий розділ присвячено недостатності поверхневих вен (НПВ). Крім того, до настанови увійшли нові підрозділи з доказами користі ендovenозної нетермічної абляції, щодо лікування перфорантних вен із недостатністю, а також наведено практичні стратегії при особливих анатомічних ознаках.

- Окремий розділ присвячено патології глибоких вен з акцентом на зростанні кількості даних стосовно лікування ілеофemorальної та ілеокавальної обструкції. Новими темами є поєднання проблем поверхневих і глибоких вен, аневризми глибоких вен і синдром защемлення підколінної вени.

- Новий розділ присвячено веденню пацієнтів із венозними виразками нижніх кінцівок.

- У новому розділі описано лікування осіб із варикозним розширенням вен (ВРВ), пов'язаним із захворюваннями вен малого таза.

- У новому розділі розглянуто особливі характеристики пацієнтів та їхній потенційний вплив на стратегію лікування.

- В окремому розділі коротко обговорюються перспективи на майбутнє.

- Стислий виклад рекомендацій містить корисну інформацію для пацієнтів.

Для класифікації доказів і рекомендацій було використано систему Європейського товариства кардіологів (ESC), де літери A, B і C відображають рівень доказовості (табл. 1), а сила кожної рекомендації визначена як класи I, IIa, IIb та III (табл. 2).

Термінологія

У трансатлантичному міждисциплінарному консенсусному документі VEIN-TERM термін «хронічне захворювання вен» був визначений як «(будь-які) тривалі морфологічні та функціональні порушення венозної системи, що проявляються симптомами і/або ознаками, що потребують проведення обстеження і/або лікування» (Eklof et al., 2009). Було також введено поняття «хронічні порушення венозного відтоку», щоб охопити повний спектр морфологічних

і функціональних порушень роботи венозної системи, адже не всі з них вважають хворобливим станом.

Для опису ХЗВ нижніх кінцівок використовують клініко-етіологічно-анатомо-патофізіологічну (CEAP) класифікацію, яка є поширеним описовим інструментом для хронічних венозних порушень і захворювань, що дає змогу детально документувати статус захворювання у конкретний момент часу (Beebe et al., 1996; Eklof et al., 2004).

Термін «хронічна венозна недостатність» охоплює прогресувальні ХЗВ, як-от функціональні порушення венозної системи, що спричиняють набряки, зміни шкіри або венозні виразки (Eklof et al., 2009).

Епідеміологія

До нещодавно опублікованого систематичного огляду глобальної епідеміології ХЗВ увійшли 32 дослідження, проведених на шести континентах, за участю >300 тис. дорослих (Salim et al., 2021).

Так, для визначення загальної поширеності ХЗВ застосовували класифікацію CEAP: від C_{0s} (симптомне, без клінічних ознак) до C₆ (варикозна виразка нижніх кінцівок).

За оцінками, телеангіектазії або ретикулярний варикоз (C₁) були найчастішими ХЗВ (26%). Відомо, що річна поширеність ВРВ (C₂) коливалася від 0,2 до 2,3%. Частота його прогресування становила 22% із розвитком варикозної виразки впродовж шести років. Як зазначають дослідники, у 31,9% пацієнтів при медіані спостереження 13,4 року

спостерігалось загальне прогресування ХЗВ.

Серед традиційних чинників ризику розвитку ХЗВ частіше повідомляли про:

- жіночу стать;
- вік;
- ожиріння;
- тривале перебування в положенні стоячи;
- позитивний сімейний анамнез;
- кількість пологів.

Попри те, що прогресування ХЗВ має важливе значення, доступно лише кілька робіт, присвячених його природному перебігу. Так, у дослідженні Edinburgh Vein Study науковці вивчали випадкову вибірку зі 1566 чоловіків і жінок віком від 18 до 64 років, із яких 880 осіб перебували під наглядом протягом 13 років (Salim et al., 2021).

Відповідно до клінічної оцінки та результатів дуплексного ультразвукового дослідження (УЗД) глибоких і поверхневих вен, у 0,9% цієї популяції щороку розвивався рефлюкс. Прогресування ХЗВ спостерігали частіше в суб'єктах із зайвою вагою і тих, у кого в анамнезі був тромбоз глибоких вен (ТГВ). У двох третинах усіх випадків рефлюкс обмежувався системою поверхневих вен.

Наявність венозного рефлюксу на початковому етапі була значною мірою пов'язана з появою нових варикозно розширених вен під час спостереження, особливо в разі комбінованого глибокого і поверхневого рефлюксу (Robertson et al., 2014).

Протягом 13 років спостереження про прогресування ХЗВ повідомили 57,8% осіб, а в третини пацієнтів із неускладненими формами ВРВ на вихідному рівні розвинулися шкірні прояви (Lee et al., 2015).

Патофізіологія

Патофізіологію ХЗВ краще розглядати як таку, що уміщує два компоненти, а саме порушення великих поверхневих і глибоких вен, а також подій, що згодом виникають у мікроциркуляторному руслі та оточуючих тканинах шкіри. У поверхневих венах відбуваються зміни стінки і клапанного апарату, що призводять до клапанної недостатності, порушень вазомоторного тонусу й рефлюксу.

Як наслідок спостерігають:

- ремоделювання судин;
- дегенеративну втрату еластину/колагену;
- фіброз зі зміною товщини стінок і розвитком ВРВ.

Вважають, що першопричиною цих змін є саме запальні процеси (Raffetto, 2018; Mansilha et al., 2018).

Ендотеліальні клітини відіграють ключову роль у запальному каскаді з подальшими патологічними венозними змінами і декомпенсацією ХЗВ (Castro-Ferreira et al., 2018). Наслідком розвитку рефлюксу та зміни податливості стінок є швидше наповнення і менш ефективне спорожнення вен, а також венозна гіпертензія, особливо у вертикальному положенні та під час ходьби. Потік крові у перфорантних венах, який зазвичай відбувається від поверхневих вен до глибоких, також може посилюватися, спричиняючи ремоделювання, розширення і розвиток недостатності перфорантних вен.

Патофізіологія глибоких вен відрізняється: венозне спорожнення порушується внаслідок обструкції і/або рефлюксу. Це явище найчастіше виникає на тлі ТГВ.

Якщо тромб не лізується або не реканалізується достатньою мірою, просвіт судини залишається вузьким чи закупореним, а відтік утруднюється. У подібний спосіб інколи вражаються також перфорантні вени. Внаслідок порушення у глибоких венах може розвинути венозна гіпертензія в поверхневих венах (Lee et al., 2016).

Цей процес і пов'язані з ним симптоми/ознаки називають посттромботичним синдромом (ПТС). За наявності обструкції та рефлюксу клінічний перебіг ПТС може бути тяжчим (Labropoulos et al., 2007).

Інші причини порушення венозного спорожнення і венозної гіпертензії:

- зовнішня компресія вен;
- підвищення венозного тиску за правошлункової недостатності;
- порушення м'язової помпи;
- ожиріння (Lurie et al., 2020).

Таблиця 1. Рівні доказовості відповідно до ESC

Рівень доказовості	Визначення
A	Дані, отримані в кількох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах
B	Дані, отримані в одному рандомізованому клінічному випробуванні або у великих нерандомізованих дослідженнях
C	Консенсусна експертна думка і/або дані, отримані в невеликих ретроспективних дослідженнях та реєстрах

Таблиця 2. Класи рекомендації відповідно до ESC

Клас рекомендації	Визначення
I	Докази і/або загальне консенсусне рішення, що таке лікування або процедура є доцільними, корисними й ефективними
II IIa IIb	Суперечливі докази і/або розбіжності в експертних думках щодо користі/ефективності такого лікування чи процедури Перевага доказів/експертних думок у бік користі / ефективності Користь/ефективність меншою мірою підтверджені доказами/експертними думками
III	Докази або загальне консенсусне рішення, що таке лікування або процедура не є корисними/ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими

Клінічне значення венозної гіпертензії детально вивчали за допомогою прямого вимірювання венозного тиску в тильній венозній дузі стопи. Результати нещодавнього великого ретроспективного дослідження, у якому проводили вимірювання на 4132 кінцівках із симптомами ХЗВ, підтвердили, що підвищення амбулаторного венозного тиску корелювало з вищим клінічним класом ХЗВ, але переважно асоціювалося з рефлюксом і рідше — із проксимальною обструкцією (Raju et al., 2019).

Клінічна картина

Симптоми, ознаки, гострі ускладнення

Симптоми ХЗВ дуже варіабельні й можуть призводити до значних ускладнень у пацієнтів, негативно позначаючись на якості життя. Такі симптоми посилюються з віком і частіше спостерігаються в жінок. Хворі можуть скаржитися на тяжкість/втомлюваність ніг, відчуття набряку, свербіння шкіри, нічні судоми, пульсуючий/пекучий біль, ломоту в ногах, що посилюється при тривалому стоянні або сидінні, «венозну кульгавість» під час фізичних навантажень.

Інколи буває важко віднести симптоми до венозної етіології та назвати їх «венозними». ХЗВ може мати безсимптомний перебіг навіть у разі значного ВРВ, так само венозні симптоми іноді наявні без будь-яких клінічних ознак ХЗВ. З іншого боку, подібні симптоми часто спостерігають у пацієнтів з іншими захворюваннями нижніх кінцівок (Van der Velden et al., 2014).

Клінічні ознаки ХЗВ описано в класифікації CEAP (C_1 – C_6) (Lurie et al., 2020).

Із-поміж інших типових клінічних ознак слід виокремити такі:

- Лобкові судинні колатералі, що мають перехресний характер, у разі односторонньої обструкції клубових вен.
- Абдомінальні судинні колатералі в разі обструкції нижньої порожнистої вени (спричиненої попереднім ТГВ, вродженою відсутністю/гіпоплазією або зовнішньою компресією).
- Вульварний варикоз у жінок із ВРВ малого таза.

У пацієнтів із ХЗВ гострі ускладнення є рідкісними, найпоширеніший із них — тромбоз поверхневих вен. Окрім того, може розвинути новий ТГВ або ж статися його рецидив. Загалом ВРВ вважають незначним чинником ризику ТГВ (Kakkos et al., 2021).

Іншим гострим ускладненням є кровотеча, яка зазвичай асоційована із травмою поверхневої вени або телеангіектазіями, але велика кровотеча може виникнути також із ділянки виразки. Значуща втрата крові буває небезпечною для життя (Serra et al., 2018).

Системи оцінювання

Під час обстеження пацієнтів із ХЗВ рекомендовано використовувати класифікацію CEAP (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення).

Однак слід зауважити, що хоча цей інструмент дає змогу отримати корисну інформацію і може допомогти визначити тактику лікування, він є досить категоричним і не дуже підходить для моніторингу користі терапії, оцінювання прогресування

захворювання або визначення доцільності втручання. Для цього кращими є методики оцінювання, за яких отримують безперервні змінні.

Клінічні системи оцінювання забезпечують динамічніше розуміння змін стану пацієнта з часом. В осіб із ХЗВ слід розглянути доцільність використання переглянутої шкали оцінювання венозної клінічної тяжкості (r-VCSS), призначеної для визначення змін статусу після венозного втручання (клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення) (Vasquez et al., 2010; Passman et al., 2011).

Також широко застосовуваною є шкала Вільяльта для діагностики та встановлення тяжкості ПТС у нижніх кінцівках як пацієнтами, так і лікарями (клас IIa, рівень доказовості C; консенсусне рішення) (Kahn et al., 2009).

Методи дослідження

Для діагностики і планування лікування у пацієнтів із підозрюваним або клінічно очевидним ХЗВ повне дуплексне УЗД вен нижніх кінцівок є основним методом візуалізації (клас I, рівень доказовості B) (Blomgren et al., 2011).

Для осіб із підозрою на наявність обструкції вен у надпаховій зоні, на додаток до повного дуплексного УЗД вен нижніх кінцівок, слід розглянути можливість виконання УЗД вен черевної порожнини й таза в межах первинного обстеження (клас IIa, рівень доказовості C) (Metzger et al., 2016).

Якщо планується втручання у пацієнтів із підозрою на розвиток обструкції вен у надпаховій ділянці, крім дуплексного УЗД, рекомендовано проводити візуалізацію у поперечній проекції за допомогою магнітно-резонансної або комп'ютерно-томографічної

венографії (клас I, рівень доказовості C) (Coelho et al., 2019). В окремих випадках, коли діагностична візуалізація у поперечній проекції недоступна, можна розглянути доцільність венографії і/або внутрішньосудинного УЗД (клас IIb, рівень доказовості B) (Gagne et al., 2017; Lau et al., 2019).

У хворих на ХЗВ можливо розглянути плетизмографію з переміщенням повітря для кількісного оцінювання рефлюксу та/або обструкції, особливо коли результати дуплексного УЗД не збігаються з клінічними даними (клас IIb, рівень доказовості C) (Raju et al., 2019; Kalodiki et al., 2019).

Консервативне лікування

Фізичні вправи та фізіотерапія у пацієнтів із ХЗВ здатні покращити загальну рухливість, сприяти зниженню ваги, зміцнити помпу литкових м'язів і збільшити діапазон рухів у гомілково-стопному суглобі (Araujo et al., 2016; Silva et al., 2021).

Згодом ці заходи можуть сприяти зменшенню набряку ніг, запобігти появі шкірних проявів ХЗВ або полегшувати їх, а також симптоми й ознаки ПТС (Kahn et al., 2011).

Тож хворим на симптомне ХЗВ слід розглянути застосування фізичних вправ для зменшення венозних симптомів (клас IIa, рівень доказовості B) (Araujo et al., 2016; Gurdal Karakelle et al., 2021).

Компресійна терапія — це широко поширений метод лікування ХЗВ. Він може реалізуватися за допомогою чотирьох основних засобів компресії:

- 1) еластичні компресійні панчохи (ЕКП);
- 2) еластичні й нееластичні бандажі;
- 3) регульована компресійна білизна;

4) системи переривчастої пневматичної компресії (лімфодренаж).

Пацієнтам із симптомним ХЗВ для зменшення венозних симптомів рекомендовано носити ЕКП, що забезпечують тиск на рівні гомілки не менш ніж 15 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості B) (Benigni et al., 2003; Kakkos et al., 2018). Особам із ХЗВ і набряком (рівень доказовості C, за класифікацією CEAP) для зменшення останнього доцільно призначати компресійне лікування з використанням еластичних компресійних гольфів, нееластичних бандажів або регульованої компресійної білизни, що забезпечують тиск на рівні 20–40 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості B) (Mosti et al., 2015).

Хворим на ХЗВ, ліпідерматосклероз і/або атрофію (рівень доказовості C, за класифікацією CEAP) рекомендовано використовувати еластичні компресійні гольфи для забезпечення тиску в ділянці кісточки на рівні 20–40 мм рт. ст., щоб зменшити індурацію шкіри (клас I, рівень доказовості B) (Vandongen et al., 2000).

У пацієнтів із ПТС для зменшення тяжкості клінічних ознак слід розглянути можливість застосування еластичних компресійних гольфів із тиском на рівні гомілки 20–40 мм рт. ст. (клас IIa, рівень доказовості B) (Azizar et al., 2019).

В осіб із ПТС для полегшення стану ймовірно доцільним буде використання допоміжної переривчастої пневматичної компресії (клас IIb, рівень доказовості B) (Azizar et al., 2019).

Медикаментозне лікування ХЗВ застосовують упродовж десятиліть, але консенсусу щодо його точної ролі в терапії ХЗВ ще не досягнуто. Веноактивні препарати (ВАП) широко призначають у деяких країнах, але є регіони, де вони недоступні. ВАП можна розділити на дві групи: натуральні та синтетичні.

Серед найпоширеніших ВАП варто відзначити екстракт рускусу, мікронізовану очищену флавоноїдну фракцію, добезилат кальцію, екстракт кінського каштана, гідроксietилрутозиди, екстракт листя червоної виноградної лози, сулодексид.

Основні механізми дії ВАП:

- Зниження проникності капілярів.
- Зменшення вивільнення медіаторів запалення.
- Поліпшення венозного тону.

Цікавими є дані оновленого кокраїнського огляду 53 випробувань ВАП за участю 6013 пацієнтів (Martinez-Zapata et al., 2020). Було зазначено, що ВАП порівняно з плацебо можуть чинити сприятливий вплив на об'єктивні показники набряку ніг і деякі симптоми/ознаки, пов'язані із ХЗВ, як-от біль, судоми, відчуття набряку, парестезії та трофічні порушення.

Тож, зважаючи на досить низьку вартість ВАП і рідкісні побічні ефекти, які зазвичай не є серйозними, слід розглянути їх застосування для лікування симптомів і набряків, пов'язаних із ХЗВ. Комітет із розроблення поточної настанови вирішив надати спільну загальну рекомендацію щодо ВАП, оскільки ці агенти являють собою єдину гетерогенну групу (Kakkos et al., 2018).

Отже, на підставі наявних доказів для кожного препарату, пацієнтам із симптомним ХЗВ, які не проходять

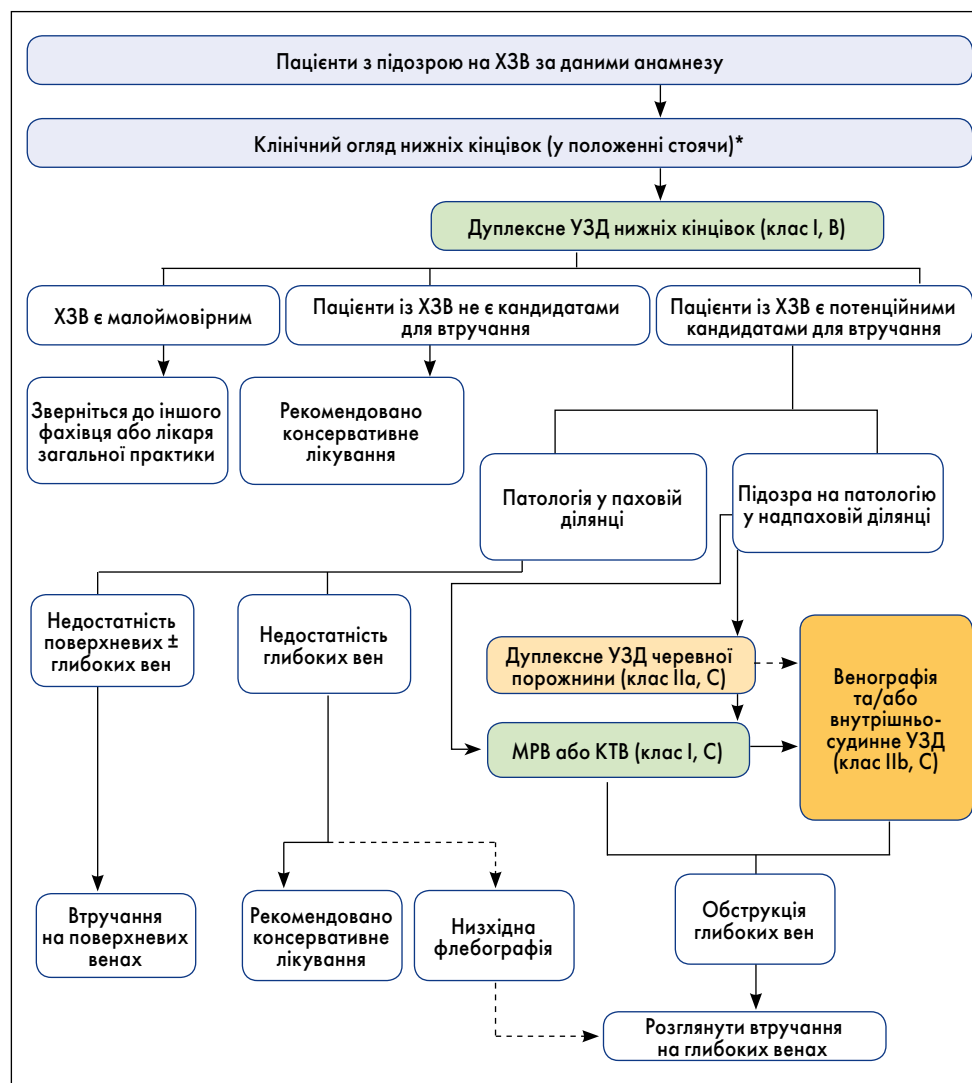


Рисунок 1. Основні стратегії діагностики пацієнтів із підозрою на ХЗВ нижніх кінцівок та методи лікування

Примітки: Пацієнти із симптомним ВРВ і клінічною підозрою на захворювання вен малого таза не включені у схему. МРВ — магнітно-резонансна венографія, КТВ — комп'ютерно-томографічна венографія. * Клінічне обстеження включає огляд черевної порожнини на наявність потенційних колатералей, зокрема у разі підозри на обструкцію клубової вени або ілеокавального венозного сегмента.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

інтервенційне лікування, очікують на втручання або мають тривалі симптоми і/або набряк після втручань, використання ВАП може бути доцільним для зменшення венозних симптомів і набряку (клас Іа, рівень доказовості А) (Rabe et al., 2016; Kakkos et al., 2018; Bignamini et al., 2020).

Консервативні стратегії лікування узагальнено на рисунку 2.

Втручання у пацієнтів із недостатністю поверхневих вен

Пацієнтам із НПВ і симптомним ВРВ (рівень доказовості С₂₅ за класифікацією CEAP) рекомендоване інтервенційне лікування (клас І, рівень доказовості В) (Michaels et al., 2006).

Водночас в осіб із НПВ, що мають набряк (рівень доказовості С₃ за класифікацією CEAP), перед плануванням інтервенційної терапії слід розглянути наявність інших невенозних причин набряку (клас Іа, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

У хворих із НПВ, які мають шкірні зміни внаслідок ХЗВ (рівні доказовості С₄-С₆ за класифікацією CEAP), доцільним є інтервенційне лікування венозної недостатності (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

Окрім того, особам із НПВ, які лікуються ендовенозними методами із/без флебектомії, процедури слід проводити в амбулаторних умовах, якщо це можливо (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення). Хворим із НПВ, котрим проводять ендовенозну термоабляцію, рекомендоване застосування тумесцентної анестезії під контролем УЗД (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення). Також у пацієнтів із НПВ, які отримують тумесцентну анестезію, слід розглянути можливість використання буферних розчинів для зменшення перипроцедурного болю (клас Іа, рівень доказовості В) (Nandhra et al., 2018). У хворих із НПВ, яким проводять високе лігування/стрипінг, як альтернатива загальному або регіонарному знеболенню може бути доцільною тумесцентна анестезія під контролем УЗД (клас Іб, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

У пацієнтів із НПВ, яким проводять пінну склеротерапію під контролем УЗД або ендовенозну термоабляцію стовбура підшкірної вени, слід розглянути післяпроцедурне компресійне лікування (клас Іа, рівень доказовості А) (Pihlaja et al., 2020; Onwudike et al., 2020).

Особам із НПВ, яким проводять стрипінг і/або флебектомію, рекомендовано призначити негайну післяопераційну компресійну терапію (клас І, рівень доказовості А) (Bootun et al., 2021). У хворих із НПВ, яким проводять втручання, тривалість компресії, необхідної для мінімізації післяопераційних місцевих ускладнень, визначають індивідуально (клас І, рівень доказовості А) (Huang et al., 2013; Chou et al., 2019).

Слід зазначити, що в пацієнтів із НПВ, яким проводять інтервенції, рекомендовано оцінювати ризик розвитку венозної тромбоемболії (клас І, рівень доказовості С; консенсусне рішення). В осіб із НПВ, яким показані втручання, варто розглянути

індивідуальні стратегії тромбoproфілактики (клас Іа, рівень доказовості В) (San Norberto et al., 2013; Wang et al., 2015).

Для хворих із НПВ, яким проводять втручання на стовбурі підшкірної вени, може бути доцільним дуплексне УЗД через 1-4 тижні після терапії (клас Іа, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

У пацієнтів із виразною НПВ, які потребують лікування, ендовенозна термоабляція є методом першої лінії на відміну від лігування/стрипінгу та пінної склеротерапії під контролем УЗД (клас І, рівень доказовості А) (Brittenden et al., 2019; Cao et al., 2019). В осіб із НПВ у басейні підшкірного стовбура, яким показана термоабляція, вибір пристрою слід залишити на розсуд лікаря (клас І, рівень доказовості В) (Malskat et al., 2019). Також у зазначеній когорті хворих варто розглянути можливість введення у просвіт ураженої вени ціанакрилатного клею, якщо перевагу віддають нетермальній нетумесцентній абляції вен (клас Іа, рівень доказовості А) (Morrison et al., 2020; García-Carpintero et al., 2020).

Крім того, в осіб із НПВ у басейні підшкірного стовбура діаметром <6 мм необхідно розглянути доцільність пінної склеротерапії під контролем УЗД (клас Іб, рівень доказовості В) (Shadid et al., 2015; Venermo et al., 2016). Також у цієї категорії хворих може бути проведено катетерну пінну склеротерапію з/без використання перивенозного тумесцентного розчину (клас Іб, рівень доказовості В) (Lim et al., 2020; Dos Santos et al., 2020).

Якщо перевагу віддають нетермальній нетумесцентній методиці, можна розглянути застосування механохімічної абляції (клас Іб, рівень доказовості А) (Mohamed et al., 2021; Vahaaho et al., 2021).

У хворих із виразною НПВ, які потребують лікування, необхідно розглянути можливість використання лігування/стрипінгу, якщо ендовенозна термоабляція недоступна (клас Іа, рівень доказовості А) (Hamann et al., 2017; Kheirelseid et al., 2018).

Пацієнтам із ХЗВ, які потребують лікування ВРВ, рекомендовано амбулаторну флебектомію, пінну

склеротерапію під контролем УЗД або їх комбінацію (клас І, рівень доказовості В) (Zhang et al., 2012; Vasquez et al., 2017).

В осіб із ХЗВ, які потребують втручання через недостатність перфорантних вен, слід розглянути можливість ендовенозної абляції, пересічення або лігування (клас Іа, рівень доказовості С) (Gent et al., 2015; Gibson et al., 2020).

Пацієнтам із ретикулярним варикозом і/або телеангіектазіями перед лікуванням варто провести дуплексне УЗД вен нижніх кінцівок, щоб виявити недостатність (клас І, рівень доказовості С) (Ruckley et al., 2012). Для пацієнтів із ретикулярним варикозом, яким показано лікування, склеротерапія – метод першого вибору (клас І, рівень доказовості А) (Bertanha et al., 2017; Ianosi et al., 2019).

В осіб із телеангіектазіями слід розглянути застосування склеротерапії (клас Іа, рівень доказовості А) (Parlar et al., 2015; Bertanha et al., 2021). Крім того, у цій когорті хворих ймовірно доцільним є використання черезшкірного лазера (клас Іа, рівень доказовості В) (Munia et al., 2012; Ianosi et al., 2019).

Особам із НПВ малого діаметра, які потребують лікування, рекомендовано ендовенозну термоабляцію замість операції або пінної склеротерапії (клас І, рівень доказовості А) (Paravastu et al., 2016; Boersma et al., 2016). Також для цієї групи пацієнтів слід розглянути застосування ендовенозної нетермальної нетумесцентної абляції вен (клас Іб, рівень доказовості В) (Carpintero et al., 2020; Mohamed et al., 2021). У хворих із НПВ малого діаметра, яким проводять ендовенозну термоабляцію, необхідно дотримуватися обережності, щоб уникнути пошкодження сурального нерва, якщо катетеризацію виконують нижче рівня середини гомілки (клас І, рівень доказовості В) (Rodriguez-Acevedo et al., 2017).

Для пацієнтів із недостатністю передньої додаткової підшкірної вени, які потребують лікування, слід розглянути використання ендовенозної термоабляції (клас Іа, рівень доказовості С) (King et al., 2009). Крім того, у цієї категорії хворих доцільною може виявитися пінна склеротерапія під контролем УЗД (клас Іб, рівень доказовості С) (Bradbury

et al., 2010). В осіб із недостатністю стовбура підшкірної вени, яким було проведено ендовенозну термальну або нетермальну абляцію, варто розглянути доцільність супутнього втручання на венозних притоках у рамках спільного процесу прийняття рішень (клас Іа, рівень доказовості В) (Watanabe et al., 2020; Aherne et al., 2020).

Для більшості хворих із ВРВ без змін шкіри, пов'язаних із ХЗВ, лікування недостатності перфорантних вен нижніх кінцівок не рекомендовано. У пацієнтів з ізольованою або залишковою недостатністю перфорантних вен, що, як вважають, потребують значущої уваги, а також із виразними шкірними проявами (рівні доказовості С_{4b}, С₅, С₆ за класифікацією CEAP) можливо розглянути відповідну терапію (клас Іа, рівень доказовості В) (Gibson et al., 2020).

У пацієнтів із НПВ, які потребують лікування, слід розглянути амбулаторне консервативне гемодинамічне лікування венозної недостатності, якщо його проводять лікарі з відповідним досвідом (клас ІІб, рівень доказовості В) (Bellmunt-Montoya et al., 2021). В осіб із неускладненим ВРВ (рівень доказовості С₂ за класифікацією CEAP) доцільною може бути флебектомія зі збереженням стовбура підшкірної вени (клас ІІб, рівень доказовості С) (Richards et al., 2021). Хворим із недостатністю великої підшкірної вени за дуже великого діаметра стовбура (>12 мм), ймовірно, знадобиться ендовенозна термоабляція (клас Іа, рівень доказовості С) (Dabbs et al., 2018; Woo et al., 2019).

У пацієнтів із ВРВ стопи та гомілки варто розглянути можливість флебектомії, склеротерапії та лігування перфорантних вен стопи під час або після усунення проксимального рефлюксу (клас ІІб, рівень доказовості С) (Albernaz et al., 2018).

В осіб із симптомним рецидивним ВРВ через недостатність стовбура підшкірної вени слід розглянути можливість проведення ендовенозної термоабляції або пінної склеротерапії під контролем УЗД із/без флебектомії (клас Іа, рівень доказовості В) (Nwaejike et al., 2010; Darvall et al., 2011).

У пацієнтів із симптомним рецидивним ВРВ без недостатності стовбура підшкірної вени ймовірно доцільним є виконання пінної склеротерапії під контролем УЗД і/або амбулаторної флебектомії (клас Іа, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

Втручання при патології глибоких вен

У пацієнтів з обструкцією клубової вени (ОКВ) та тяжкими симптомами/ознаками ендоваскулярне лікування є варіантом першого вибору (клас Іа, рівень доказовості В) (Rossi et al., 2018; Williams et al., 2020). В осіб з ОКВ, яким проводять ендоваскулярне втручання, слід розглянути використання внутрішньосудинного УЗД для контролю терапії (клас Іа, рівень доказовості С; консенсусне рішення).

Водночас у хворих з ОКВ, які мають венозну виразку, що погано лікується, тяжкий ПТС або інвалідизувальну «венозну кульгавість», може виявитися доцільною хірургічна або гібридна реконструкція глибоких вен, якщо ендоваскулярні методики не є прийнятними (клас ІІб, рівень доказовості С)

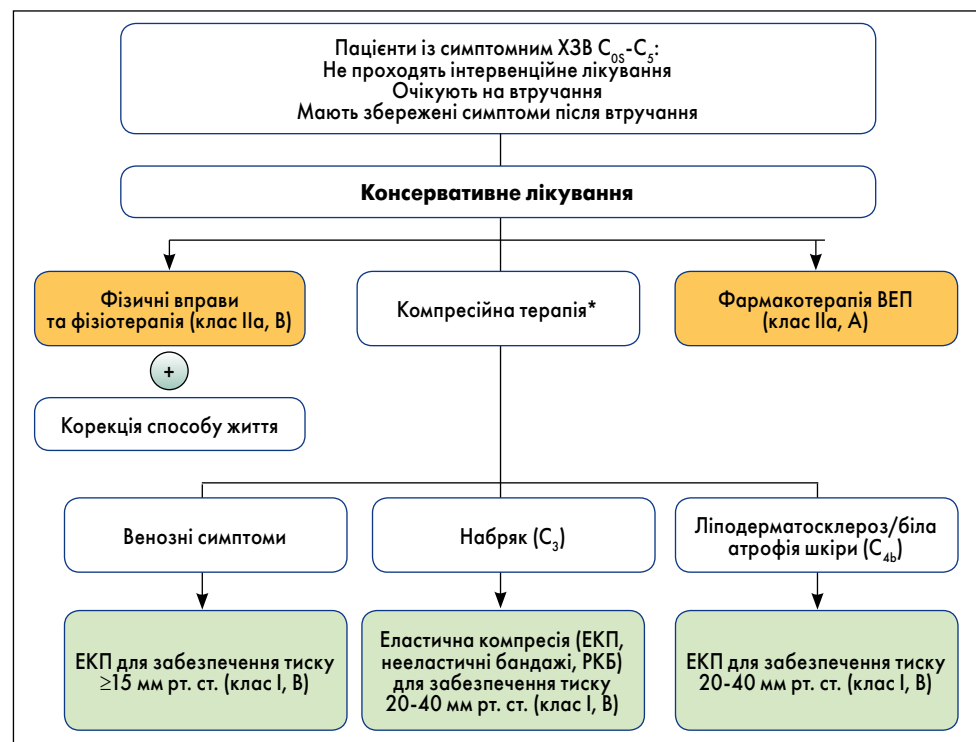


Рисунок 2. Консервативне лікування пацієнтів із ХЗВ нижніх кінцівок

Примітки: РКБ – регульована компресійна білизна. * Для проведення компресійного лікування тиск на рівні гомілки має бути >60 мм рт. ст., а гомілковостопно-плечовий індекс >0,6.

(Dumantepe, 2020). Необхідно зауважити, що особам з ОКВ без виразних симптомів ані ендоваскулярні, ані хірургічні інтервенції не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C; консенсусне рішення). Пацієнтам, яким проводять ендоваскулярну або хірургічну реконструкцію з приводу ОКВ, слід виконати дуплексне УЗД через день і через два тижні після втручання, а потім через регулярні проміжки часу (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення). Також у хворих з ОКВ лікування має запроваджувати між-дисциплінарна команда (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення). Для пацієнтів з анеризмою підколінної вени, що супроводжується тромбоемболічними ускладненнями, має мішкоподібну, веретеноподібну форму діаметром >20 мм або містить тромб, ймовірно, доцільним є хірургічне лікування (клас IIa, рівень доказовості C) (Norpenney et al., 2019). Ведення пацієнтів із захворюванням глибоких вен подано на рисунку 3. Стратегію інтервенційного лікування у хворих з обструкцією глибоких вен узагальнено на рисунку 4.

Лікування венозних виразок

Пацієнтам з активною венозною виразкою (АВВ) нижніх кінцівок без інфекції застосування місцевих або системних антибіотиків для кращого загоєння виразки не рекомендовано (клас III, рівень доказовості B) (O'Meara et al., 2014).

В осіб з АВВ нижніх кінцівок слід проводити об'єктивне оцінювання артеріального кровотоку (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення).

Для хворих з АВВ нижніх кінцівок доцільною може бути компресійна терапія для поліпшення загоєння виразки (клас I, рівень доказовості A) (O'Meara et al., 2012). Зокрема, рекомендовано застосування багатошарових/нееластичних биндажів або регульованої компресійної білизни, які забезпечують тиск у ділянці кісточки не менш ніж 40 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості A) (Mosti et al., 2020).

Окрім того, в осіб з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути можливість використання ЕКП із забезпеченням цільового тиску в ділянці гомілки до 40 мм рт. ст. при невеликих і нещодавно виниклих виразках (клас IIa, рівень доказовості B) (Ashby et al., 2014). Якщо у хворих з АВВ нижніх кінцівок тиск на рівні кісточки становить <60 мм рт. ст., тиск у пальцях ніг <30 мм рт. ст. або гомілково-плечовий індекс <0,6, тривалу компресійну терапію не рекомендовано (клас III, рівень доказовості C; консенсусне рішення).

Додатково в осіб з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути застосування переривчастої пневматичної компресії, якщо інші варіанти компресії недоступні, не можуть бути використані або не сприяють загоєнню виразки (клас IIa, рівень доказовості B) (Dolibog et al., 2014; Alvarez et al., 2020).

У хворих зі змішаною виразкою, спричиненою супутнім захворюванням артерій і вен, ймовірно, доцільною є модифікована компресійна терапія під ретельним клінічним наглядом із забезпеченням тиску <40 мм рт. ст., за умови, що тиск на рівні гомілки становить >60 мм рт. ст. (клас IIb, рівень доказовості C) (Stansal et al., 2018).

У пацієнтів після загоєння венозної виразки нижньої кінцівки варто розглянути можливість тривалої компресійної терапії, щоб знизити ризик рецидиву (клас IIa, рівень доказовості B) (Milic, 2018).

Пацієнтам з АВВ нижніх кінцівок і НПВ рекомендована рання ендовенозна абляція для прискорення загоєння виразки (клас I, рівень доказовості B) (Gohel et al., 2018). Особам із НПВ після загоєння виразки вен нижньої кінцівки слід призначати лікування вен із недостатністю для зниження ризику розвитку рецидиву виразки (клас I, рівень доказовості A) (Gohel et al., 2020). Водночас у хворих з АВВ нижніх кінцівок варто розглянути доцільність абляції підвиразкового венозного сплетення за допомогою пінної склеротерапії під контролем УЗД як частину стратегії лікування (клас IIa, рівень доказовості C) (Bush et al., 2013; Kamhawy et al., 2020).

Варто зазначити, що пацієнтам із НПВ і активними венозними виразками нижніх кінцівок або такими, що загоїлися, рекомендоване лікування НПВ навіть за наявності недостатності глибоких вен (клас I, рівень доказовості A) (Gohel et al., 2018). В осіб з АВВ нижніх кінцівок унаслідок НПВ і недостатності перфорантних вен поблизу виразки можна розглянути доцільність

призначення супутньої терапії як рефлюксу стовбура вен, так і перфорантних вен із недостатністю (клас IIb, рівень доказовості C) (Gibson et al., 2020). У хворих з активною венозною виразкою нижніх кінцівок або такою, що загоїлася, а також ОКВ ймовірно доцільним буде венозне стентування (клас IIa, рівень доказовості B) (Yin et al., 2015; Williams et al., 2020).

Що стосується фармакотерапії, у пацієнтів з АВВ нижніх кінцівок слід розглянути можливість застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, гідроксietилрутозидів, пентоксифіліну або сулодексиду як доповнення до компресійної терапії, а також місцевої обробки рани для поліпшення загоєння виразки (клас IIa, рівень доказовості A) (Scallan et al., 2013); Wu et al., 2016).

Лікування захворювань вен таза, що спричиняють варикоз

Пацієнтам із тазовим болем і клінічною підозрою на тазові венозні порушення рекомендовано виключити інші причини болю (клас I, рівень доказовості C) (Park et al., 2004). Якщо у хворих жіночої статі є підозра на наявність ВРВ малого таза, варто також розглянути можливість виконання абдомінального та/або трансвагінального УЗД (клас IIa, рівень доказовості B) (Steenbeek et al.,

2018). В осіб із симптомним ВРВ, яке може мати тазове походження, слід провести специфічне дуплексне УЗД апертур таза (клас I, рівень доказовості C) (Labropoulos et al., 2001).

Слід зауважити, що в пацієнтів із ВРВ малого таза без відповідних симптомів, які потребують лікування, як початковий терапевтичний підхід варто розглянути місцеві процедури з приводу ВРВ та асоційованих із ним апертур таза (клас IIa, рівень доказовості C) (Gavrilov et al., 2017; Delfrate et al., 2019).

Хворим із ВРВ малого таза без симптомів не доцільно проводити емболізацію вен у межах стартового лікування (клас III, рівень доказовості C) (Hartung et al., 2015). В осіб із ВРВ малого таза з відповідними симптомами, які потребують проведення терапії, необхідно розглянути можливість емболізації вен для зменшення симптомів (клас IIa, рівень доказовості B) (Brown et al., 2018).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнтів, які мали гостру спонтанну кровотечу з поверхневих вен, рекомендовано якомога швидше скерувати на обстеження та для отримання лікування (клас I, рівень доказовості C; консенсусне рішення). У хворих на ХЗВ, які перенесли епізод гострої кровотечі з поверхневих вен або телеангіектазій, слід розглянути застосування місцевої пінної склеротерапії для запобігання повторній кровотечі (клас IIa, рівень доказовості C) (Hamahata et al., 2011; Serra et al., 2018).

Особам із ХЗВ, які страждають на ожиріння, варто радити знизити вагу для поліпшення венозних результатів (клас IIa, рівень доказовості C) (Shalan et al., 2021). Також у пацієнтів з ожирінням і недостатністю стовбура поверхневих вен, які потребують лікування, необхідно розглянути можливість виконання ендовенозної абляції (клас IIa, рівень доказовості C) (Deol et al., 2020).

Вагітним жінкам із симптомами та/або ознаками ХЗВ рекомендовано носити еластичну компресійну трикотажну білизну (клас I, рівень доказовості B) (Saliba et al., 2020).

Для пацієнтів із ХЗВ, які отримують антикоагулянти та є кандидатами для проведення ендовенозної термоабляції, не рекомендовано переривання антикоагулянтної терапії (клас III, рівень доказовості C) (Westin et al., 2020).

Перспективи на майбутнє

Комітет із розроблення рекомендацій визначив проблеми, щодо яких наразі бракує доказів, а також необхідні додаткові дослідження для поповнення даних клінічної практики. Серед них:

- Розуміння природного перебігу ХЗВ.
- Належна діагностика ХЗВ.
- Консервативне лікування ХЗВ.
- Терапія НПВ.
- Лікування обструкції глибоких вен.
- Лікування венозної виразки нижніх кінцівок.
- Терапія ВРВ, пов'язаного з недостатністю вен малого таза.
- Удосконалення практичних рекомендацій щодо лікування ХЗВ.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.esvs.org

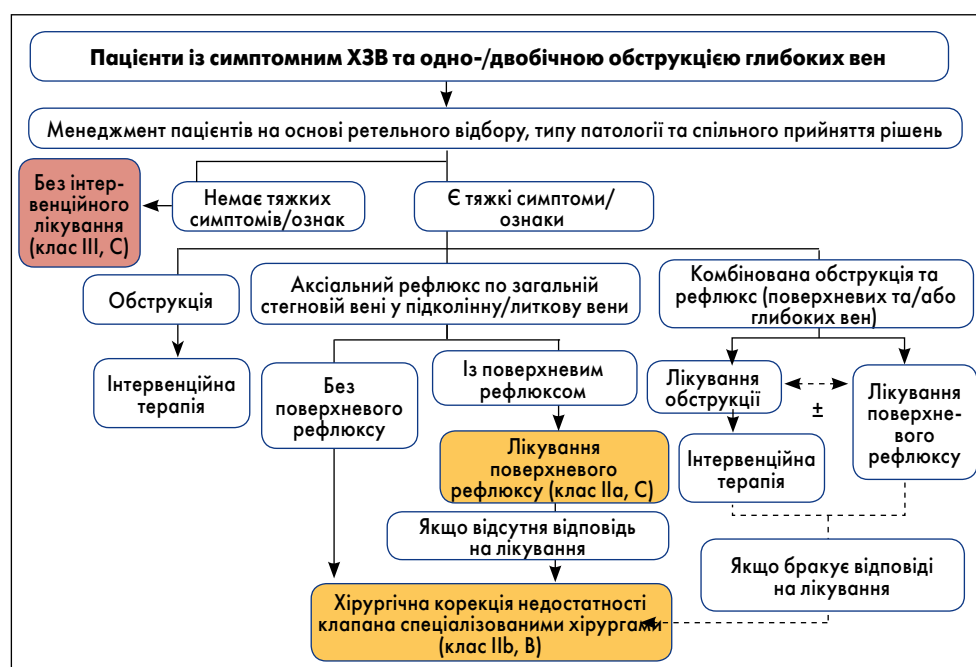


Рисунок 3. Стратегія лікування пацієнтів із симптомною обструкцією глибоких вен, венозним рефлюксом або їх комбінацією

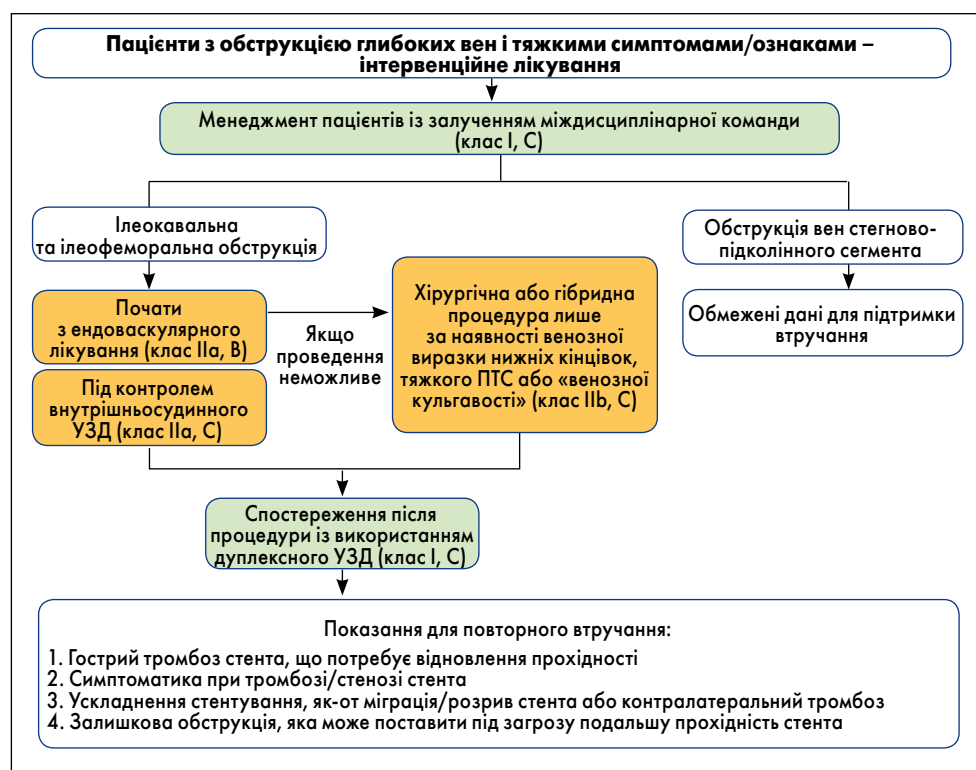


Рисунок 4. Інтервенційне лікування пацієнтів із ХЗВ нижніх кінцівок і тяжкою обструкцією вен



Ми поруч з вами заради здоров'я кожного пацієнта

КО-ПРЕНЕСА

периндоприл та індапамід

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

КО-АМЛЕССА

периндоприл, амлодипін та індапамід

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



ПРЕНЕСА

периндоприл 4мг та 8мг

АМЛЕССА

периндоприл та амлодипін

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

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

Ко-Пренеса. Ко-Пренеса в упаковках № 30, 3 блістери по 10 таблеток. **Склад.** Діючі речовини: периндоприл терт-бутиламін, індапамід; 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 0,625 мг індапаміду, або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду № 30. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Периндоприл і діуретики. Код АТХ C09B A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Ко-Пренеса – це комбінація периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітора АПФ та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їхнім адитивним синергізмом. Характеристика антигіпертензивної дії, пов'язана із препаратом Ко-Пренеса: антигіпертензивний ефект на діастолічний та систолічний артеріальний тиск. **Побічні реакції.** Тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, головний біль, вертиго, запаморочення, парестезія, сплутаність свідомості, порушення зору, шум у вухах, ортостатична або артеріальна гіпотензія, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, епігастральний біль, блювання, диспепсія, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані, кропив'янка. Реакції підвищеної чутливості, головним чином дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до цього. Синдром Стівенса–Джонсона, м'язові судоми, імпотенція, астения, надмірне потовиділення, підвищення рівня кальцію у плазмі.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

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



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

Артеріальна гіпертензія воєнного часу

Нова реальність – це нові виклики, зокрема і для лікарів. В умовах воєнного стану ми зустрілися не тільки з явними, але і з прихованими ворогами, які шкодять здоров’ю. Актуальність проблеми артеріальної гіпертензії (АГ) визначається її високою частотою у популяції, впливом на стан здоров’я, працездатність і тривалість життя. Особливо важливо за нинішніх умов застосовувати найефективніші терапевтичні стратегії. Своїм досвідом лікування пацієнтів з АГ воєнного часу ділиться професор Сергій Коваль, який, як і багато його колег, не покидав свого робочого місця навіть під час гострих фаз війни.

Артеріальна гіпертензія воєнного часу (АГВЧ) – це варіант стрес-індукованої артеріальної гіпертензії (СІАГ) [1, 3]. Вказані варіанти АГ за останні роки набули особливого соціального і медичного значення [1, 4, 5]. Ключовим етіологічним чинником СІАГ і АГВЧ є стрес, який згодом запускає цілу низку патогенетичних механізмів розвитку і прогресування захворювання [1, 3].

АГВЧ слід вважати гіпертензію у цивільних або військових осіб, яка дебютувала або змінила свій характер на тлі впливу специфічних чинників воєнного часу. Перші значні роботи з вивчення АГ у військових проводили в період Першої світової війни, коли з’явилися описи так званого «серця солдата», або «військового серця» у молодих солдат [6, 7].

Багато робіт було присвячено АГВЧ у період Другої світової війни і в подальшому впродовж інших війн і військових конфліктів: у Північній Африці, Греції та Італії (1940–1943), у в’єтнамській війні (1959–1975), війні колишнього СРСР в Афганістані (1979–1989), війнах у Перській Затоці (1990–1991), між Сербією і Хорватією (1990–1995), на Балканах (1991–2001), у Боснії та Герцеговині (1992–1996), між Ізраїлем та Ліваном (2006), у військових операціях США та Великої Британії в Іраку та Афганістані (2003–2014), війні в Сирії (2011–2021) [2, 3, 8, 9].

Особливо треба зазначити, що саме на підставі вивчення АГВЧ та СІАГ було сформульовано нейрогенну концепцію етіопатогенезу есенціальної АГ або гіпертонічної хвороби [3, 10].

До основних причини формування АГВЧ, крім потужного, тривалого стресу, належать надмірні фізичні навантаження, дефіцит сну, порушення харчування (із періодами голодування), значне переохолодження або перегрівання (із дегідратацією) організму, запальні процеси, а також генетична схильність до більш виразних реакцій на стресорні чинники [2, 3].

Найвагомішими патофізіологічними механізмами АГВЧ є:

- ініціальна активація симпатичної нервової системи (СНС), яка призводить до активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) зі стабілізацією АТ на високих показниках;
- системна дисфункція ендотелію – порушення продукції вазодилататорів (оксид азоту, простаглінін, брадікінін);
- швидка активація інших вазоконстрикторних нейро-гуморальних систем (ендотеліну-1) із підвищенням затримки натрію і розвитком системної вазоконстрикції та підвищенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО).

У більшості таких хворих спостерігається систоло-діастолічна АГ із високими показниками АТ (у межах 2–3-го ступенів), часто кризового характеру, з патологічними типами добового профілю АТ (night peaker і non-dipper), раннім формуванням ураження органів-мішеней (серця, як-от гіпертрофія лівого шлуночка) і нирок (мікроальбумінурія) та швидким розвитком атеросклеротичних уражень коронарних та мозкових судин і метаболічних порушень, передусім інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу [1, 2, 3].

Зважаючи на вищезгадані особливості АГВЧ і, насамперед, швидкопрогресуючий характер її перебігу, дуже важливим є своєчасне та ефективне лікування пацієнтів із цією формою гіпертензії.

Однак треба зауважити, що, як і при інших варіантах гіпертензії, при АГВЧ передусім слід провести стратифікацію хворих за ступенем ризику ускладнень залежно від рівнів АТ, наявності та виразності чинників ризику та асимптомних уражень органів-мішеней, як це регламентовано європейськими рекомендаціями з лікування АГ (2018) [11]. Крім того, треба провести діагностику вже наявних серцево-судинних захворювань (ССЗ), хронічної хвороби нирок та супутніх захворювань. Також хворі на АГВЧ можуть потребувати корекції способу життя [11]. Але у цієї категорії пацієнтів такі зміни є дуже складними і здебільшого важко

доступними через те, що хворі можуть продовжувати перебувати у зоні бойових дій. Серед засобів корекції способу життя у цій популяції особливу увагу треба приділяти зниженню вживання кухонної солі, профілактиці переохолодження та перегрівання, забезпеченню чистою питною водою та організації достатнього за часом сну [3].

Ключовим етапом лікування хворих на АГВЧ є раннє призначення адекватної медикаментозної терапії. За сучасними рекомендаціями і з урахуванням вищезгаданих патогенетичних особливостей АГВЧ, зокрема ранньої активації РАС, розвитку системної вазонстрикції з підвищенням ЗПСО, терапією вибору є комбінація блокаторів РАС, передусім інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) із блокаторами кальцієвих каналів (БКК) дігідропіридинового ряду тривалої дії та подальшим додаванням (у разі потреби) діуретиків, переважно тіазидоподібних [11]. Водночас найефективнішим і найраціональнішим є використання вказаних препаратів у вигляді фіксованих комбінацій.

Безумовно, у цієї категорії хворих, у яких АГ дебютує після стресу, доцільним є і використання бета-блокаторів. Але треба зазначити, що активація СНС у цій популяції може спостерігатися тільки на початкових етапах розвитку згаданої гіпертензії та далі швидко призводить до стабільного підвищення активності РАС. Тому таким хворим слід призначати переважно високоселективні бета-блокатори у невеликих дозах, а також пильно слідкувати за розвитком небажаних побічних ефектів цих препаратів, перш за все, еректильної дисфункції [10, 11]. Необхідно також пам’ятати, що більшість таких хворих – молоді чоловіки, для яких виникнення згаданого побічного ефекту може бути додатковим психотравмувальним чинником, який тільки погіршить їх стан.

Отже, оптимальним підходом до ініціального і довготривалого лікування хворих на АГВЧ є застосування двокомпонентної фіксованої комбінації ІАПФ периндоприлу з БКК амлодипіном або, за недостатньої ефективності, трикомпонентної комбінації ІАПФ периндоприлу, БКК амлодипіну та тіазидоподібним діуретиком індапамідом.

При виборі ІАПФ слід брати до уваги переваги периндоприлу у вигляді терт-бутиламінної солі як найдослідженішої молекули. Саме периндоприл терт-бутиламін у довгострокових дослідженнях довів позитивний вплив на прогноз навіть у нормотензивних пацієнтів із ССЗ. Це вказує на те, що ця молекула периндоприлу призводить до зниження серцево-судинного ризику не тільки завдяки зниженню АТ, а й більш виразній і тривалій (24-годинній) блокаді РАС в органах-мішенях (дослідження EUROPA, ASCOT, PER-CHF, ADVANS, PROGRESS) та додатковим властивостям молекули.

Друга необхідна складова ефективного лікування АГВЧ – БКК амлодипін. Цей представник БКК потужно блокує надходження іонів Ca²⁺ всередину гладком’язових клітин, що зумовлює розслаблюючу дію на гладкі м’язи судин та усуває вазоконстрикцію. Завдяки усуненню спазму артерій при застосуванні амлодипіну покращується постачання кисню до органів і тканин, підвищується толерантність до фізичних навантажень. Амлодипін є однією з молекул, яка не лише чинить антигіпертензивний вплив, а й має антиатеросклеротичні та антиішемічні властивості (дослідження PREVENT, CAMELOT, ASCOT BPLA/CAFE).

Не менш важливим також є і оптимальний вибір діуретика для тривалого лікування хворих на АГВЧ, яка часто асоціюється з недіагностованими метаболічними порушеннями та атерогенними ураженнями. Суттєва перевага індапаміду над іншими діуретиками – це його метаболічна нейтральність. Індапамід не чинить негативного впливу ані на параметри вуглеводного обміну, ані ліпідного профілю. Ба більше, індапамід, на відміну від гідрохлортиазиду, у багатьох дослідженнях



С.М. Коваль

продемонстрував кардіо-васкулярну протекцію та позитивний вплив на прогноз (дослідження HYVET, ADVANCE, PROGRESS, PATS, LIVE, NESTOR).

Дуже важливою умовою ефективного лікування хворих на АГВЧ є підвищення їх прихильності до лікування. Хворі на АГВЧ переважно перебувають у складних умовах воєнних дій та на значній віддалі від аптечної мережі, що ускладнює можливість регулярного дво- та триразового приймання препаратів впродовж доби і значно знижує їх прихильність до терапії. Тому при виборі антигіпертензивних препаратів насамперед доцільно використовувати їх фіксовані комбінації саме в одній таблетці, що сприяє підвищенню прихильності таких пацієнтів до призначеної терапії.

Достовірне та асоційоване підвищення і прихильності до терапії, і ефективності останньої при застосуванні фіксованої двокомпонентної комбінації периндоприлу терт-бутиламін і амлодипіну (препарат Амлесса) і трикомпонентної комбінації периндоприлу терт-бутиламін, індапамід і амлодипіну (препарат Ко-Амлесса) порівняно з нефіксованими комбінаціями вказаних засобів ми підтвердили у проведеному однорічному дослідженні серед хворих на АГ. Було встановлено, що використання комбінацій препаратів в одній таблетці (на відміну від комбінацій в окремих лікарських формах) підвищувало комплаєнс (прихильність до лікування) хворих на 26% і частоту досягнення цільових рівнів АТ у них на 32% через рік лікування.

Отримані результати дають аргументоване підґрунтя для такого висновку: ефективно – тому що зручно.

Зручним є також те, що доступна широка лінійка фіксованих комбінацій (Ко-Пренеса, Амлесса, Ко-Амлесса) не лише антигіпертензивних препаратів, а й їх комбінацій зі статинами (трикомпонентна комбінація периндоприлу терт-бутиламін, індапамід і розувастатин (препарат Роксипер) виробництва компанії КРКА.

Підсумовуючи, слід ще раз наголосити на патогенетичній і клінічній обґрунтованості ширшого використання серії препаратів, які містять периндоприл у вигляді терт-бутиламінної солі, що переконливо довела позитивний вплив на прогноз хворих у довгострокових дослідженнях. Дуже важливо також пам’ятати про сучасні настанови, у яких рекомендовано надавати перевагу генеричним препаратам через доступнішу ціну та надійну якість, підтверджену багатьма дослідженнями у європейських країнах.

На жаль, зараз в Україні є багато пацієнтів з АГ ВЧ, тож сподіваємося, що наш власний досвід з їх лікування буде корисним та допоможе лікарям із вибором оптимальних комбінацій препаратів залежно від клінічної ситуації та наявності коморбідних станів у цій популяції.

Література

1. Стрес і серцево-судинні захворювання і умовах воєнного стану ; за ред. В.М. Коваленко. Київ, 2022. 267 с.
2. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник ; за ред. В.М. Коваленко та В.М. Корнацького Київ, 2015. 254 с.
3. Коваль С.М., Снігурська І.О. Стрес-індукована артеріальна гіпертензія і артеріальна гіпертензія військового часу – грізні виклики сучасній Україні. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. Вип. 5. С. 13-18.
4. Assari S. Veterans and risk of heart disease in the United States: a cohort with 20 years of follow up. *Int J Prev Med*. 2014. Vol. 5, № 6. P. 703-9.
5. Howard J.T., Stewart I.J., Kolaja C.A. et al. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020. Vol. 38, № 7. P. 1293-1301.
6. Ewart W. The soldier's heart and the strained heart. *Br. Med. J*. 1916. Vol. 1. P. 218-225.
7. Howell A. War heart. *Lancet*. 1917. Vol. 63. P. 135-144.
8. Jawad M., Vámos E.P., Najim M. et al. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart*. 2019. Vol. 105, № 18. P. 1388-1394.
9. Boos C.J., Schofield S., Cullinan P. et al. Association between combat-related traumatic injury and cardiovascular risk. *Heart*. 2022. Vol. 108. P. 367-374.
10. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Киев, 2011. 352 с.
11. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. P. 3021-3104.

Коротка інструкція з Роксиперу

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ C10BX13. **Фармакологічні властивості.** Роксипер є комбінацією терт-бутиламінної солі периндоприлу – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду – хлорсульфонового діуретика та розувастатину – селективного та конкурентного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов’язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду. **Протипоказання.** Пов’язані з розувастатином Підвищена чутливість до розувастатину. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми. Міопатія. Вагітність та період годування грудьми. Тяжка печінкова недостатність. Період годування грудьми. Протипоказання для застосування лікарського засобу: усі протипоказання, що пов’язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia. **За додатковою інформацією на території України звертатися:** ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. **Повну інформацію про лікарський засіб наведено в інструкції для медичного застосування препарату.**

Комбінована терапія дисліпідемії езетимібом і розувастатином: що нам відомо?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – одна з найпоширеніших причин смертності в усьому світі. Серед важливих шляхів подолання цієї проблеми – впровадження у клінічну практику методів профілактики та контролю рівня холестерину (ХС), і особливо ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Застосування статинів є золотим стандартом лікування гіперхолестеринемії через простоту дозування та обмежену взаємодію з іншими лікарськими засобами. Але, на жаль, терапія виключно статинами не завжди є ефективною для адекватного контролю ліпідного профілю пацієнта. До вашої уваги представлено переклад оглядового матеріалу щодо застосування комбінованої терапії статинів з езетимібом при дисліпідемії Maya R. Chilbert et al. «Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights». Drug Des. Devel. Ther (2022;16:2177-2186).

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) щороку вражає понад 10 млн пацієнтів, що спричинює більш ніж 8 млн смертей у всьому світі. Вагомим чинником ризику утворення атеросклеротичних бляшок, що призводять до ІХС, захворювань периферичних артерій та ішемічного інсульту є високий рівень циркулюючого холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Основою як первинної, так і вторинної профілактики підвищеного рівня ХС ЛПНЩ є інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази або статини (Grundy et al., 2019; Mach et al., 2019).

Оновлені настанови Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу з контролю рівня ХС у крові (ESC/EAS, 2019) рекомендують підтримувати такі цільові рівні ХС ЛПНЩ: за дуже високого кардіоваскулярного ризику – для первинної профілактики – <1,4 ммоль/л, для вторинної профілактики показник має бути таким самим, а в разі повторної судинної події впродовж 2 років – <1,0 ммоль/л; за високого ризику – <1,8 ммоль/л; за помірного – <2,6 ммоль/л; за низького – <3,0 ммоль/л (Mach et al., 2019).

Якщо у пацієнтів наявна непереносимість статинів або їх приймання не забезпечує зниження рівня ХС до цільових показників, то до схеми лікування доцільно додати препарат другої лінії, як-от езетиміб.

Езетиміб – це інгібітор білка *Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*, який блокує всмоктування ХС на щітковій облямівці тонкої кишки.

Мета наведеного огляду – узагальнити наявні дані щодо поєднання розувастатину та езетимібу, особливо його впливу на лабораторні маркери, клінічні результати та навантаження бляшками порівняно з монотерапією статинами та комбінацією симвастатин/езетиміб.

Основні характеристики розувастатину та езетимібу

Розувастатин є одним із найпотужніших доступних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази і може знижувати рівень ХС ЛПНЩ до 55%. Серед додаткових сприятливих впливів на ліпідну панель – збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) приблизно на 6%, зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на понад 15%, а також зниження вмісту ХС в атеросклеротичних бляшках.

Крім того, розувастатин має плейотропні ефекти, а саме:

- протизапальну дію;
- ендотеліальний захист;
- антиоксидантний вплив (Athyros et al., 2009; Blum et al., 2009).

Порівняно з іншими статинами, серед переваг розувастатину слід зазначити його гідрофільність, яка пов'язана з дуже низкими показниками міопатії та рабдоміолізу, а також значну тривалість дії, що уможливорює його приймання у будь-який час доби. До того ж лише близько 10% препарату трансформується ферментами цитохрому Р450, а решта 90% екскретується із жовчю, що передбачає дуже низький ризик взаємодії між лікарськими засобами.

Езетиміб – єдиний препарат у своєму класі. Інгібування *NPC1L1* призводить до зниження всмоктування ХС на 67%, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 15-20% та збільшенню рівня ХС ЛПВЩ майже на 3%, без впливу на ТГ (Sudhop et al., 2002).

На додаток до протизапального ефекту, комбінація езетимібу та статину знижує рівень високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) приблизно на 10% більше, ніж за монотерапії статинами.

Зокрема, комбіновані препарати розувастатину та езетимібу мають взаємодоповнювальні механізми дії, що допускає зниження дозування кожного окремого компоненту для досягнення зазначених рівнів ліпідограми.

Статини мають гіполіпідемічний вплив – у відповідь на зменшення ендогенного синтезу ХС у печінці, організм реагує посиленням всмоктування ХС у кишківнику, що, своєю чергою, може знижувати ефективність застосування статинів. Отже, додавання езетимібу може забезпечити додаткову користь завдяки блокуванню поглинання ХС.

Оцінка монотерапії статинами порівняно з комбінованою терапією з езетимібом

Високий ризик або основне серцево-судинне захворювання

У численних дослідженнях вчені порівнювали поєднання застосування розувастатину з езетимібом із відповідними дозами монотерапії розувастатином у пацієнтів із високим ризиком або із супутніми ССЗ. Зокрема, у відкритому рандомізованому дослідженні *EXPLORER*, проведеному в США, Німеччині, Австрії, Швейцарії та Південній Африці оцінювали панель ліпідів та порівнювали ефективність комбінованої терапії розувастатином з езетимібом (40/10 мг відповідно) порівняно з монотерапією розувастатином (40 мг) (Ballantyne et al., 2007).

За результатами дослідження, середні рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів значно знизилися у групі комбінованої терапії 69,8% (у середньому від 4,9 до 1,5 ммоль/л) порівняно з 57,1% (від 4,9 до 2,1 ммоль/л) у групі монотерапії (p=0,001).

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію, змогли досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з тими, які отримували монотерапію розувастатином (94,0 проти 79,1%; p=0,001). Такі самі показники у пацієнтів із надвисоким ризиком – оптимальний рівень ХС ЛПНЩ досягнуто у значно більшій частині осіб у групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією (79,6 проти 35,0%; p=0,001).

У групі застосування комбінованої терапії також спостерігалось значно більше зниження ХС не-ЛПВЩ, загального холестерину (ЗХ) і ТГ. При оцінюванні плейотропного ефекту високочутливий СРП був достовірно нижчим при застосуванні комбінованої терапії порівняно з монотерапією (46,6 проти 28,6%; p=0,001). Обидва режими лікування пацієнти переносили добре, з ідентичними профілями безпеки, при цьому найпоширенішим побічним ефектом були міалгії (2,9% осіб, які приймали комбіновану терапію проти 3,0% тих, хто отримували монотерапію).

Отже, можна вважати, що комбінована терапія розувастатином/езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином із більшою ймовірністю допомагає досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, має сприятливий вплив на ліпідний профіль і запалення, при цьому обидва режими терапії однаково добре переносять пацієнти з ІХС або високим ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ).

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження тривалістю 12 тижнів було проведено серед пацієнтів із помірним або високим ризиком ССЗ (Yang et al., 2017). Його учасників розподілили на дві групи лікування, де порівнювали ефективність застосування комбінації розувастатин/езетиміб (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) (n=337).

Пацієнти в групі комбінованої терапії мали значно кращий гіполіпідемічний ефект із середнім значенням зниження ХС ЛПНЩ на 59,5% (57,6-62,7%) порівняно з 51,1% (45,3-56,0%) у групі застосування монотерапії (p=0,001).

Комбінована терапія також сприяла досягненню цільового рівня ХС ЛПНЩ у 90,7% пацієнтів, порівняно з показником 72,9% у групі монотерапії (p=0,01). Небажані явища з боку опорно-рухового апарату були низькими в обох групах і статистично не різнились.

Власне, такі результати свідчать про кращу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією для групи пацієнтів із високим ризиком з аналогічною частотою побічних реакцій.

Гіперхолестеринемія

Ефективність комбінації розувастатин/езетиміб також вивчали у популяції пацієнтів із гіперхолестеринемією. Зокрема, 8-тижневе подвійне сліпе паралельне дослідження *MRS-ROZE* було спрямоване на порівняння фіксованої комбінації (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (n=407) (Kim et al., 2016).

Комбінована терапія, за даними дослідження, сприяла додатковому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією (у середньому 59,1% ± стандартне відхилення (СВ) 1,8% проти 49,4%±СВ 1,9%; p=0,001), а також досягненню цільового значення ХС ЛПНЩ (94,1 проти 86,3%; p=0,009).

Більш значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігали у пацієнтів із діабетом або метаболічним синдромом, що визначався як наявність щонайменше трьох із п'яти чинників, як-от:

- підвищений артеріальний тиск (сistolічний артеріальний тиск ≥130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥85 мм рт.ст.);
- абдомінальне ожиріння (окружність талії ≥90 см у чоловіків, ≥80 см у жінок);
- підвищений рівень ТГ (≥1,7 ммоль/л);
- знижений рівень ХС ЛПВЩ (1,0 ммоль/л у чоловіків; 1,3 ммоль/л у жінок);
- підвищений рівень глюкози натще (≥5,6 ммоль/л або отримуване лікування підвищеного рівня глюкози).

Результати застосування комбінованої терапії з фіксованими дозами, як зазначають дослідники, також продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ТГ порівняно з лікуванням тільки розувастатином. І безпечність, і профілі переносимості були однаковими у двох групах, без серйозних побічних ефектів.

У дослідженні *I-ROSETTE* (n=396) встановлено, що після 8 тижнів лікування середня концентрація ХС ЛПНЩ знизилася на 2,1 ммоль/л (±СВ 0,8) у групі комбінованої терапії розувастатином / езетимібом порівняно з 1,7 ммоль/л (±СВ 0,8) при застосуванні монотерапії розувастатином (p=0,001) (Hong et al., 2018).

Цільового рівня ХС ЛПНЩ було досягнуто у більшій частині пацієнтів, які отримували комбінацію, порівняно з монотерапією (92,3 проти 79,9%; p=0,001). Спостерігалось також більше відсоткове зниження ЗХ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ та аполіпопротеїну В (АпоВ) у пацієнтів із комбінованим лікуванням, аніж у групі застосування розувастатину.

Цукровий діабет II типу

Як зазначають дослідники, пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) II типу мають підвищену абсорбцію ХС, тому є обґрунтованою інтеграція езетимібу до схем лікування зі статинами (Bays et al., 2011; Bin Abdulhak et al., 2018).

У рандомізованому дослідженні, яке провели К. Togimoto et al. (2013), оцінювали пацієнтів із ЦД II типу з рівнем ЛПНЩ ≥ 2,0 ммоль/л (n = 79), що приймали розувастатин у дозуванні 2,5 мг на добу. Пацієнтів рандомізували на дві групи: із додаванням езетимібу до терапії розувастатином або з подвоєнням дози розувастатину до 5 мг. За даними обстеження на 12-му тижні, комбінована терапія сприяла зниженню рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 31% (±СВ 13,1%), що значно вище, ніж при підвищенні дози розувастатину вдвічі – 12,1% (±СВ 15,6%) (p=0,001).

Більша частина учасників у групі застосування комбінованої терапії досягла цільового рівня ХС ЛПНЩ (89,7 проти 58,3%). У жодного пацієнта, як зазначають дослідники, не спостерігалось підвищення рівня креатинінінази або показників функції печінки.

Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів із ЦД II типу може бути кориснішим додавання езетимібу до розувастатину, аніж підвищення дози останнього, що підтверджується більш значущим ефектом зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Крім того, у дослідженні *MRS-ROZE* (описаному вище) аналіз підгруп пацієнтів із ЦД II типу продемонстрував, що застосування комбінації препаратів допомагає знизити середній рівень ХС ЛПНЩ значно більше, ніж монотерапія розувастатином (64,2%±СВ 2,0 проти 50,2%±СВ 1,8) (p=0,001), що підтверджує висновок про те, що у пацієнтів із супутнім захворюванням ЦД II типу краще застосовувати комбінацію розувастатин/езетиміб.

Дослідження щодо оцінювання кількості атеросклеротичних бляшок

Серед додаткових переваг застосування терапії для зниження ЛПНЩ — профілактика АСССЗ через зменшення кількості атеросклеротичних бляшок. М. Masuda et al. (2015) провели проспективне відкрите рандомізоване одноцентрове дослідження, у якому вивчали вплив комбінації розувастатину (5 мг) та езетимібу (10 мг) упродовж шести місяців порівняно з монотерапією розувастатином (5 мг) на регрес атеросклеротичних бляшок.

Як зазначають дослідники, пацієнти відповідали критеріям, якщо вони мали стабільну стенокардію та отримували селективне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із принаймні одним обструктивним ураженням та ХС ЛПНЩ $>2,6$ ммоль/л.

Із-поміж 51 пацієнта зменшення кількості бляшок при внутрішньосудинному ультразвуковому дослідженні спостерігали у групі застосування комбінованої терапії, але статистичної значущості не виявлено (-13,2 проти -3,1%) ($p=0,05$), що може бути пов'язано з невеликою популяцією обстежених.

В іншому проспективному одноцентровому рандомізованому дослідженні порівнювали пацієнтів із тяжким та середньотяжким атеросклерозом, які отримували або комбінацію розувастатин/езетиміб 10/10 мг, або монотерапію розувастатином (10 мг) (Wang et al., 2015).

Загальна кількість рандомізованих учасників становила 106 осіб. Вимірювання атеросклеротичних бляшок (як вторинний результат) здійснювали через 12 місяців після лікування. Ця оцінка визначила статистично значуще відсоткове зниження ($62,1\% \pm \text{СВ } 7,2$ проти $68,2\% \pm \text{СВ } 8,3$) у тих, хто отримував комбінацію розувастатин/езетиміб ($p=0,05$), що свідчить про те, що поєднання розувастатин/езетиміб може мати позитивний вплив на тяжкість перебігу ІХС у пацієнтів із коронарними бляшками.

Дослідження щодо оцінювання клінічних результатів

Перше опубліковане проспективне рандомізоване відкрите дослідження, у якому вивчали клінічні результати, порівнюючи комбіновану терапію розувастатином/езетимібом із монотерапією розувастатином, було проведено серед пацієнтів, які мали в анамнезі хірургічні втручання на судинах.

За первинну кінцеву точку вважали серцево-судинні події, зокрема смерть від серцевих причин, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і нестабільну стенокардію, що виникли впродовж 12 місяців після оперативного втручання у пацієнтів, які отримували комбінацію розувастатин/езетиміб (10/10 мг) або лише розувастатин (10 мг) ($n = 262$).

Дослідники дійшли висновку, що додавання езетимібу до терапії розувастатином не зменшує серцево-судинні події протягом першого місяця після операції (5,6 проти 6,6%; $p=0,72$), але допомагає значно зменшити кількість несприятливих подій через 1-12 місяців після такого втручання (7,1 проти 1,7%) ($p=0,04$). Крім того, обидва режими терапії продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ХС ЛПНЩ. Про частоту розвитку міопатії у групах не повідомлялося.

У дослідженні Р.Х. Wang et al. для оцінювання пацієнтів при граничному або виразному атеросклерозі первинною кінцевою точкою було визначено рецидивувальний або такий, що виник уперше інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, серцеву смерть або інсульт. Серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, сталося два випадки (3,6%) зазначених несприятливих подій, натомість у групі монотерапії зафіксовано шість випадків (11,8%) ($p=0,05$).

Зниження ХС ЛПНЩ, ЗХ і високочутливого СРП було статистично значуще нижче у групі застосування комбінованої терапії. У кожній групі встановлено по одному випадку міалгії.

Збільшення дози монотерапії статинами порівняно з комбінацією статинів з езетимібом

Окрім вивчення безпеки та ефективності застосування комбінованої терапії, кілька досліджень були присвячені визначенню потенційних переваг такого лікування порівняно з режимом монотерапії розувастатином підвищеними дозами.

Р.М. Bays et al. (2011) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні оцінювали у паралельних групах відмінності у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією ($n=440$). Додавання 10 мг на добу езетимібу до розувастатину, як зазначають дослідники, продемонструвало статистично значуще зниження ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією подвоєною дозою статину (21,5 проти 7,6%) ($p=0,001$).

Зокрема, у групі застосування комбінованої терапії більша кількість пацієнтів також досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ (59,4 проти 30,9%) ($p=0,001$). В одного пацієнта у кожній із груп трапилася міалгія.

Ці результати знайшли відображення у метааналізі, який провели J.P. Ambegonkar et al. (2014), проаналізувавши дані 17 досліджень за участю 8667 пацієнтів із гіперхолестеринемією. Всі пацієнти отримували статинотерапію у середніх дозуваннях, але потребували додаткового лікування для досягнення цільового рівня ХС.

У межах цих досліджень пацієнтів поділили на групи, де отримували:

- езетиміб ($n = 4582$);
- подвоєну дозу застосованих раніше статинів ($n=2336$);
- монотерапію помірної інтенсивності розувастатином у дозуванні 10 мг ($n = 571$);
- комбіновану терапію симвастатином/езетимібом ($n = 1178$).

Відсоткове зниження ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем становило -26% при додаванні езетимібу, -9,7% — у разі подвоєння дози статину, -19,7% — після терапії розувастатином 10 мг та -27,6% — за комбінованої терапії симвастатином/езетимібом.

Значущу користь, як зазначають дослідники, виявлено у пацієнтів, які отримували езетиміб або на додаток до основного режиму лікування статинами, або заміною попереднього лікування на комбінацію симвастатин/езетиміб порівняно з режимом підвищення дозування статинів.

Оцінка терапії езетимібом у поєднанні з розувастатином порівняно з комбінацією із симвастатином

Порівняння ефективності комбінованої терапії розувастатином/езетимібом із терапією симвастатином/езетимібом проводили у багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні з паралельними групами *GRAVITY* (Ballantyne et al., 2014).

Дози, які порівнювали, включали розувастатин/езетиміб (20/10 мг) порівняно із симвастатин/езетиміб (40/10 мг) або симвастатин/езетиміб (80/10 мг), а також розувастатин/езетиміб (10/10 мг) порівняно із симвастатин/езетиміб (40/10 мг). Усього рандомізовано 833 пацієнти у США, Південній Америці та Європі, які брали участь у дослідженні, якщо у них була гіперхолестеринемія з рівнем ХС ЛПНЩ у межах 3,4-5,2 ммоль/л, з ІХС або з оцінкою ризиків АСССЗ $\geq 20\%$ упродовж 10 років і більше.

Зниження ХС ЛПНЩ при застосуванні комбінації розувастатин/езетиміб (20/10 мг) у середньому становило 63,5% ($\pm 16,7\%$) проти 55,2% ($\pm 15,8\%$) — при комбінації симвастатин/езетиміб (40/10 мг) і 57,4% ($\pm 20,5\%$) — при терапії симвастатином/езетимібом (80/10 мг).

Обидва порівняння були статистично значущими ($p=0,001$). Крім зниження ХС ЛПНЩ, як зазначають дослідники, вторинні маркери, як-от збільшення ХС ЛПВЩ та зниження ЗХ, ТГ та не-ЛПВЩ-ХС, були статистично значущі у групах застосування розувастатину порівняно з групою симвастатину. Тільки один випадок міопатії зафіксовано у групі приймання розувастатину/езетимібу (20/10 мг).

Дані представлено дослідження підтверджують, що поєднання езетимібу зі статинами високої інтенсивності загалом має кращу ефективність щодо ліпідного профілю пацієнтів, ніж комбінація зі статинами помірної інтенсивності.

Висновки

Застосування комбінації розувастатин/езетиміб має задовільну ефективність та безпеку порівняно з монотерапією статинами у таких самих або вищих доз, а також порівняно з комбінацією езетиміб/симвастатин.

До того ж поєднання розувастатин/езетиміб є зручним доповненням до схем лікування завдяки її дозуванню раз на день і мінімальному потенціалу лікарської взаємодії. Власне, комбінований режим лікування забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, а також має сприятливу плейотропну дію порівняно з монотерапією статинами.

Міжнародні рекомендації пропонують езетиміб як засіб доповнення до терапії статинами у тих пацієнтів, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі застосування максимально переносимих доз статинів, і думка експертів підтримує цю тезу (Strilchuk et al., 2020).

Також езетиміб є економічно прийнятним варіантом для покращення зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ризиком ССЗ або у тих, хто не переносить лікування статинами. Завдяки згаданим вище перевагам застосування езетимібу визнано сьогодні одним із найкращих засобів оптимальної додаткової терапії до статинів у пацієнтів, які потребують додаткового зниження рівня циркулювального холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Підготувала **Ольга Загора**



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 трансамін, 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, 271.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38





Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блістері. По 4 блістера у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАР «Гедеон Ріхтер» ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

Дієві допоміжні засоби на основі магнію і калію в терапії пацієнтів кардіологічного профілю

Калій (К) та магній (Мg) є внутрішньоклітинними катіонами, які сприяють нормальному функціонуванню нервової системи і м'язів та беруть безпосередню участь у багатьох фізіологічних і біохімічних реакціях. Для корекції калій-магнієвого гомеостазу застосовують препарати, що усувають дефіцит згаданих іонів на внутрішньоклітинному рівні. Яскравим представником цієї групи препаратів є перевірений часом препарат Панангін Форте виробництва відомої фармацевтичної компанії «Гедеон Ріхтер».

Фізіологічне значення калію

Іони K^+ беруть участь у формуванні клітинних потенціалів дії (фази деполяризації та реполяризації), скороченні кардіоміоцитів, скелетних і гладких м'язових волокон, передачі нервових імпульсів, а також у регулюванні та підтриманні функції сечовидільної системи (Стукс, 1996). Вміст K^+ у позаклітинній рідині становить < 2% загального вмісту його в організмі, решта 98% припадає на внутрішньоклітинний K^+ . Гомеостаз підтримується завдяки роботі Na^+/K^+ АТФ-ази, що доставляє іони K^+ до клітини і виводить з неї іони Na^+ , чим забезпечує трансмембранний потенціал спокою (Iezhitsa et al., 2008).

Дисбаланс іонів K^+

Порушення балансу між внутрішньо- та позаклітинним вмістом K^+ призводить до порушення скоротливості м'язових волокон, зокрема кардіоміоцитів. Однією з головних ознак гіпокаліємії — є порушення ритму серця (Khan, 2013). Зміни рівня K^+ асоціюються з порушенням електрофізіологічних властивостей мембрани клітини, генерації та проведення імпульсу. Внутрішньоклітинний дефіцит K^+ спричинює підвищення активності водія ритму, активування гетеротропних вогнищ збудження, подовження реполяризації, що, своєю чергою, провокує порушення ритму серця (ПРС).

Вплив гіпокаліємії на реполяризацію зростає при багатьох серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), як-от гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), застійна серцева недостатність (СН), ішемія та гострий інфаркт міокарда (ГІМ) (Macdonald, 2004).

Зокрема, встановлено, що зниження рівня K^+ у крові на 1 ммоль/л підвищує ризик розвитку шлуночкових аритмій на 28%. Гіпокаліємія особливо небезпечна у хворих, які перенесли ГІМ, оскільки у цієї когорти вона може спровокувати стійку шлуночкову тахікардію або фібриляцію шлуночків (Iezhitsa et al., 2008).

За даними великих міжнародних досліджень (NHS (Nurses Health Study), INTERSALT), надходження K^+ з їжею має пропорційний вплив на рівень артеріального тиску (АТ). Так, у метааналізі 19 досліджень (586 пацієнтів, із них 412 — з АГ) було виявлено гіпотензивний ефект додаткового приймання K^+ . Власне, застосування таблетованих препаратів асоціювалося зі зниженням АТ у середньому на 5,9 мм рт. ст. (Sacks et al., 2001).

При тривалому спостереженні (у середньому 6,7 року) за 7563 хворими з АГ, з яких 1679 отримували діуретики, виявлено, що гіпокаліємія, яка при цьому формувалася (діагностується при концентрації K^+ менш як 3,5 ммоль/л) супроводжувалася наростанням частоти серцево-судинних ускладнень (Carrusio et al., 1991).

К.Т. Klaw, Е. Barret-Connor встановили залежність між добовою дозою споживаного K^+ та зниженням ризику смерті при інсульті: при збільшенні добового споживання K^+ на 10 ммоль ризик розвитку інсульту з летальним кінцем знижується на 40% (12 років спостереження, 859 учасників) (Cohen et al., 2001).

Як відомо, K^+ надходить до організму з їжею та абсорбується через шлунково-кишковий тракт із подальшою екскрецією надлишку через нирки. Добова потреба дорослої людини у K^+ становить 40-100 ммоль/л (Стукс, 1996).

Особливості гіпокаліємії

Швидкість та обсяг виділення K^+ залежать від багатьох чинників, а саме: його рівня в крові, кислотно-лужної рівноваги, осмолярності, впливу гормонів альдостерону та вазопресину, швидкості відновлення клітин (Iezhitsa et al., 2008). Гіпокаліємія (стійке зниження сироваткової концентрації $K^+ < 3,5$ мЕкв/л) може бути зумовлена

багатьма причинами: недостатнім надходженням з їжею або посиленням виділенням його з організму, надлишком Na^+ у раціоні, первинним гіперальдостеронізмом, рено-васкулярною гіпертонією (Ascherio et al., 1998).

Клінічно цей стан проявляється астеною, нервово-м'язовими розладами (м'язова слабкість, судомі м'язів, паралічі, парези, ослаблення сухожильних рефлексів, депресія, ступор, кома), змінами з боку органів травлення (метеоризм, парез кишечника, паралітична кишкова непрохідність). змінами сечовидільної системи (атонія сечового міхура, поліурія, некрози у нирках), серцево-судинної системи (збільшення розмірів серця, тахікардія, екстрасистолія, зниження артеріального тиску, некрози у міокарді). З'являються зміни на ЕКГ: порушується А-V провідність, розширюється комплекс QRS, подовжується QT, знижується ST, з'являється зубець U (V2-V3), зубець T сплющується, стає двофазним, негативним, розвивається екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія.

Фізіологічне значення магнію для людини

Магній (Mg^{2+}) є внутрішньоклітинним катіоном, який бере участь у багатьох фізіологічних і біохімічних функціях, а як кофактор у понад 300 ферментативних реакціях. Крім того, мінерал є невіддільною частиною багатьох ключових біохімічних шляхів, як-от деградація макроелементів, окисне фосфорилування, синтез ДНК і синтез білка, нервово-м'язова збудливість та регулювання секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ). Зважаючи на те, що магній є фізіологічним антагоністом кальцієвих каналів, Mg^{2+} чинить вплив на процеси, що регулюються внутрішньоклітинним кальцієм, і тому є необхідним для нормальної неврологічних та м'язових функцій (Saris et al., 2000; Torf et al., 2003). До того ж Mg^{2+} регулює проникність мембран через взаємодію з фосфоліпідами та має вплив на тонус судин і кров'яний тиск.

Власне, дані про загальний вміст Mg^{2+} в організмі та його розподіл у дорослих людей різняться. Понад 99% загальної кількості Mg^{2+} в організмі перебуває у внутрішньоклітинному просторі, переважно локалізується в кістках (60-65%), м'язах і м'яких тканинах (34-39%) і < 1% — у позаклітинному просторі (Konrad et al., 2004; O'Dell et al., 1997).

Тобто запаси Mg^{2+} жорстко регулюються за допомогою збалансованої взаємодії між кишковим всмоктуванням і нирковою екскрецією у нормальних умовах. Ниркова елімінація виводить приблизно 100 мг Mg^{2+} на день, тоді як втрати через піт зазвичай низькі. Однак під час інтенсивного фізичного навантаження ці втрати можуть значно зростати.

Різні чинники позначаються на кишковому поглинанні Mg^{2+} та мають суттєве значення для забезпечення організму цим мінералом. Поглинання Mg^{2+} у кишківнику варіюється в широкому діапазоні та залежить від дози, харчових звичок, а також від чинників, що посилюють чи інгібують. На додаток, кілька досліджень підтвердили, що всмоктування Mg^{2+} із харчових добавок і фармацевтичних препаратів у стандартних умовах незначно залежить від типу солі Mg^{2+} .

Кишкове всмоктування Mg^{2+} — це складний процес, який охоплює насичуваний (трансцелюлярний) активний шлях і ненасичуваний (парацелюлярний) пасивний шлях. За фізіологічних люмінальних концентрацій мінералу домінує активний, насичуваний і трансцелюлярний процес, натомість за вищих доз переважає пасивний, парацелюлярний шлях. Абсолютна абсорбція зростає зі збільшенням дози. Варто зауважити, що на поглинання Mg^{2+} можуть мати вплив фізіологічні чинники, як-от вік та різноманітні компоненти їжі. Інгібіторна дія може виявляти високий вміст частково

ферментованих волокон (тобто геміцелюлози), неферментованих волокон (тобто целюлози та лігніну), а також фітатів та оксалатів. Парацелюлярне поглинання Mg^{2+} відбувається за допомогою простої дифузії та полягає в перенесенні Mg^{2+} через невеликі простори між епітеліальними клітинами. Mg^{2+} всмоктується через парацелюлярний пасивний і трансцелюлярний активний шлях, у якому беруть участь білки каналів TRPM6/7. Відносно поглинання Mg^{2+} вище, якщо мінерал надходить у вигляді кількох невеликих доз упродовж дня порівняно з одноразовим прийманням великої кількості Mg^{2+} .

Сучасна популяція характеризується граничною кількістю Mg^{2+} в організмі, тому, окрім безпосередньо аліментарного дефіциту, будь-яке додаткове навантаження, що сприяє утрудненню всмоктування Mg^{2+} , зростанню його втрат або збільшенню добової потреби, може також спровокувати розвиток магнієвого дефіциту (Chollet et al., 2000).

До таких чинників належать гіпокалорійні дієти, стрес (як гострий, так і хронічний), фізична перенапруга та гіподинамія, вплив високих температур. Втрати із сечею зростають під впливом катехоламінів і кортикоїдних гормонів, чим пояснюється можливість виникнення магнієвого дефіциту в разі стресу. Проте вміст Mg^{2+} у сироватці крові не відображає його запаси в організмі, а залежить лише від інтенсивності його руху з депо до нирок. Малоінформативним є і його вміст у клітинних елементах крові через неоднорідність розподілу.

Дисбаланс іонів Mg

Запідозрити магнієвий дефіцит можна на підставі поєднання окремих клінічних ознак, як-от вегетативна дисфункція, синдром хронічної втоми, зниження концентрації уваги, порушення пам'яті, тривога, депресія, парестезії, артеріальна гіпертензія та гіпотензія, тахікардія, аритмії, судомі та ін. (Lima Mde et al., 2009).

При артеріальній гіпертензії відбувається затримка всмоктування Mg^{2+} на 20-33%, до 37% — при серцевій недостатності та алкоголізмі, до 51% — при інсультах (Anderson et al., 1971). Цей факт підтверджує можливу роль дефіциту Mg^{2+} у патогенезі цих захворювань та їх ускладнень.

У хворих на есенціальну гіпертонію спостерігаються зниження концентрації Mg^{2+} у тромбоцитах та зворотна кореляція цього показника з діастолічним АТ. Існує зворотна кореляція концентрації інтрацелюлярного Mg^{2+} не лише з рівнем артеріального тиску, а й зі ступенем гіпертрофії лівого шлуночка. Дефіцит Mg^{2+} може бути загальною патогенетичною ланкою АГ та інсулінорезистентності, що так часто поєднуються і взаємопогіршують перебіг одне одного. Доведено зниження у здорових добровольців чутливості до інсуліну на тлі дефіциту Mg^{2+} у харчовому раціоні (Chollet et al., 2000).

Підсумовуючи, абсорбція Mg^{2+} зворотно пропорційна поглиненій дозі. Це пов'язано з дуже обмеженими можливостями кишечника до всмоктування іонів Mg^{2+} та прискоренням кишкового транзиту при застосуванні надвисоких доз, що також знижує всмоктування магнію.

Активне застосування К-Mg-аспарагінату у клінічній практиці почалося із 1960 р. Нині одним із найвідоміших препаратів К-Mg-аспарагінату є Панангін Форте (компанія «Гедеон Ріхтер»).

Панангін Форте, містить природні макроелементи у дозах 280 мг магнію і 316 мг калію, підходить більшості пацієнтів як засіб додаткової терапії при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) та порушеннях ритму серця (шлуночкових аритміях).

Зручність застосування Панангіну форте по 1 таблетці тричі на добу забезпечує пацієнту добову дозу вказаних макроелементів, а також високу прихильність пацієнтів до терапії. Крім того, регулярне приймання Панангін Форте на додаток до основної терапії підвищує ефективність лікування ССЗ.

Підготував **Денис Соколовський**

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^{*1}

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/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011153>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=011856>, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/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., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive 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): 61-98. 5. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G.M. et al. A randomized, prospective, double-blind study to investigate the 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, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. 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 педіатричній практиці. Більш детально - див. інструкцію. **Протипоказання.** Системні грибові 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 спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресею клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально - див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому 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 сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; 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 антидіабетичних засобів, 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 аденокортикальна недостатність). Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон – це потужний протизапальний стероїд. Він має більш виражену протизапальну активність і меншу схильність 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, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне 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 внесені Наказом МОЗУ №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 двоємнісних 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, коллагенози (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/або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Допоміжна терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Протипоказання:** системні грибові 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. Інtrateкальне введення. Епідуральне введення. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції перитоніт, реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні й анафілатоїдні реакції), синдром Кушинга, гіпопігітаризм, 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, підвищений внутрішньочерепний тиск, застійна серцева недостатність (у схильних до цього пацієнтів), аритмія, розрив міокарда після інфаркту міокарда, пептична виразка, ангіоневротичний набряк, гірсутизм, петехії, екхімоз, атрофія шкіри, еритема, гіпергідроз, стрії шкіри, висип, свербіж, кропив'янка, акне, гіпопігментація шкіри. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Інгібітор CYP3A4 потенційним ефектом метилпреднізолону є підвищення рівня ацетилювання 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 збільшувати вразливість до інфекцій, маскувати деякі ознаки інфекцій, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Пацієнти, які отримують імуносупресивні лікарські засоби, більш вразливі до інфекцій, ніж здорові люди. Наприклад, вітряна віспа й кір можуть мати більш серйозний перебіг або навіть летальні наслідки в дітей, які не мають імунітету, або в дорослих, які отримують кортикостероїди. (більш детально – див. інструкцію для застосування). **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенового 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, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне 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 МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 814 від 16.05.2022 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)

суспензія для ін'єкцій: по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. Більш детально - див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартікулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'які 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 якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого 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. Інtrateкальне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибові 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 лікарський засіб включають: судими, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилля, 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 запаморочення. Більш детально - див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними 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 внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньоспинальне ін'єкція кортикостероїду 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.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. Більш детально - див. інст. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗ № 1438. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 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

Глюокортикоїди: стратегії дозування та деескалації терапевтичної дози

Глюокортикоїди (ГК) є основою терапії широкого переліку запальних, аутоімунних захворювань. Протизапальні та імуносупресивні властивості ГК є майже неперевершеними. Однак ГК можуть зумовлювати ускладнення, особливо за тривалого використання високих доз. Оптимальною є універсальна стратегія використання максимальних доз на початку терапії та деескалація після досягнення клінічного ефекту. Стратегії зниження дози ГК представлено в обмеженому переліку досліджень.

Механізм дії глюкокортикоїдів

ГК зменшують кількість циркулювальних Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, еозинофілів і базофілів; знижують синтез прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкін (IL)-2 та IL-6, і збільшують кількість циркулювальних нейтрофілів. Крім того, ГК модулюють проникність судин і експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах (Strehl et al., 2013; Strehl et al., 2019).

Навіть при найнижчих дозах, як-от ≤ 5 мг/добу в еквіваленті преднізону, ГК можуть чинити повільний геномний вплив (Buttgereit et al., 2002). Вони утворюють комплекс із цитозольним ГК-рецептором, а комплекс гормон-рецептор зв'язується зі специфічними ділянками дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), зумовлюючи «трансактивацію». Це призводить до посиленого синтезу протизапальних білків, зокрема IL-10, аннексин-1 або інгібіторів ядерного фактора Каппа В (NFkB) (Freier et al., 2020; Strehl et al., 2019).

Слід зазначити, що трансактивація відповідає за більшість побічних ефектів, пов'язаних із ГК (Stahn et al., 2008; Freier et al., 2020; Matteson et al., 2016). Водночас гормон-рецепторний комплекс пригнічує прозапальні транскрипційні чинники, і в такий спосіб викликає «транспресію», наприклад інактивацію NFkB (Stahn et al., 2008). Геномні «ефекти стелі» виникають при застосуванні приблизно ≥ 100 мг/день еквіваленту преднізону через насичення ГК-рецепторів (Buttgereit et al., 2002; Matteson et al., 2016).

У високих дозах ГК також мають швидкі негеномні ефекти, які опосередковані взаємодіями з клітинними мембранами, специфічними взаємодіями з мембранопов'язаними ГК-рецепторами та подальшими впливами, опосередкованими цитозольним ГК-рецептором (Strehl et al., 2013; Stahn et al., 2008; Buttgereit et al., 2002).

Порівняно з геномними ефектами, описаними вище, негеномні: з'являються швидше (секунди–хвилини) (Strehl et al., 2019; Freier et al., 2020); проявляються лише за високих дозувань (≥ 30 –100 мг/день) (Strehl et al., 2019; Matteson et al., 2016); не мають вираженого «ефекту стелі» (Buttgereit et al., 2002; Matteson et al., 2016); особливо бажані в гострих ситуаціях (анафілаксія або ускладнений гігантоклітинний артеріт (ГКА) (Freier et al., 2020).

Тривале використання глюкокортикоїдів при васкуліті великих судин

Для васкуліту великих судин (ВВС) характерне гранулематозне запалення «великих» судин, зокрема аорти або її гілки (Jennette et al., 2013). Дві форми ВВС, ГКА і артеріт Такаясу (АТ), можуть призвести до серйозних ускладнень, як-от постійна втрата зору, інсульт або потенційно летальні аневризми аорти (Buttgereit et al., 2018; Kim et al., 2018).

Дозування глюкокортикоїдів і можливі побічні ефекти

1950 року R.G. Sprague et al. уже дав вичерпний, хоча й не повний, огляд поширених небажаних ефектів, пов'язаних з інтенсивним використанням ГК, як-от метаболічні (збільшення ваги), психіатричні (ейфорія та депресія), дерматологічні (вульгарні вугрі, гірсутизм, пілярний кератоз та стрії на шкірі) та гінекологічні (порушення менструального циклу) побічні ефекти (ПЕ).

Як відомо, довготривала терапія ≤ 5 мг/день в еквіваленті преднізону пов'язана з низьким рівнем шкоди, натомість довгострокова терапія ≥ 10 мг/день часто може спричинити клінічно значущі побічні ефекти. Вважається, що в еквіваленті преднізону від 5 до 10 мг/день фактичний рівень токсичності визначається індивідуальними чинниками пацієнта (Strehl et al., 2016).

Стосовно ВВС, результати дослідження ПЕ при застосуванні ГК свідчать про підвищення ризику:

- катаракти (0,16 події на пацієнто-рік);
- захворювання кісток (0,16 події на пацієнто-рік; зокрема остеопороз, перелом, ендопротезування стегна та асептичний некроз кістки) (Broder et al., 2016);
- цукрового діабету 2-го типу (абсолютний ризик 13,7% протягом першого року серед пацієнтів без попереднього діагнозу діабету);
- погіршення із часом уже наявного діабету з гіпертонічною хворобою (Best et al., 2019);
- остеопорозу (+12,6 процентних точок упродовж трьох років);

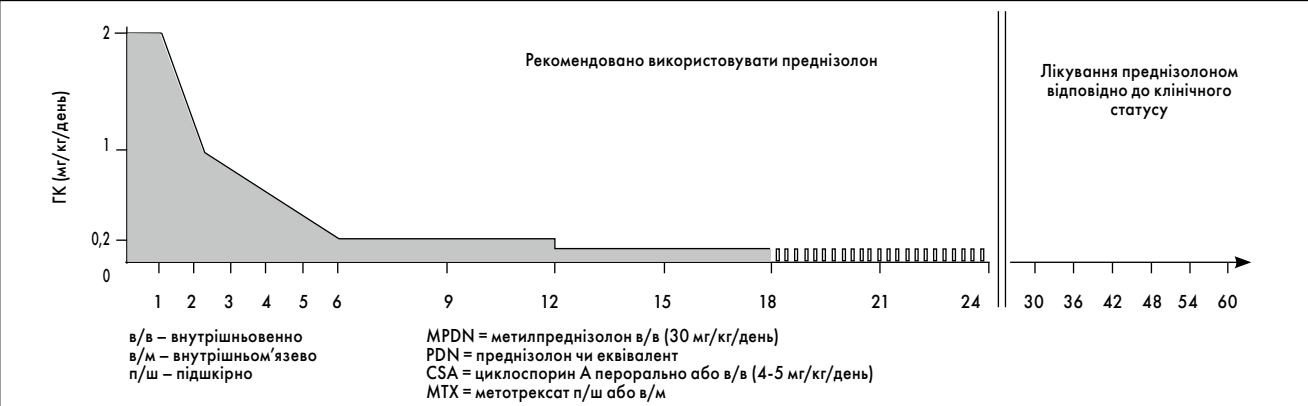


Рисунок. Схематичне зображення зменшення/скасування кортикостероїдів протягом 2 років за протоколом PRINTO

- інфекцій нижніх дихальних шляхів, кон'юнктивіту й оперізувального герпесу (Wu et al., 2019).

Терапія глюкокортикоїдами при васкуліті великих судин

Початкове лікування неускладненого ВВС має складатися з пероральних ГК (40–60 мг/добу в еквіваленті преднізону), тоді як початкова пульс-терапія внутрішньовенними ГК (0,25–1 г метилпреднізолону) може розглядатися у пацієнтів з ішемічними ускладненнями, як-от гостра втрата зору або футаксний амавроз («ускладнений» ГКА).

Існує широкий консенсус щодо того, що ГК слід зменшувати при ревматичних захворюваннях, якщо досягнуто контролю за захворюванням. Як правило, доза ГК має бути настільки високою, наскільки це необхідно, але якомога нижчою, і ГК слід вводити настільки довго, наскільки це потрібно, але якомога коротше за терміном.

Зокрема, за рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) щодо ВВС пропонується:

- протягом 2–3 місяців: зниження дози до еквіваленту преднізону 20 мг/день через зменшення добової дози на 10 мг кожні два тижні;
- упродовж року: зниження до ≤ 5 мг (ГКА) або ≤ 10 мг (АТ).

Дані обсерваційного дослідження продемонстрували, що швидке зниження дози ГК пов'язане з вищим ризиком рецидиву (Kyle et al., 1989).

Моніторинг побічних ефектів

Якщо контроль захворювання можна досягти за допомогою низьких доз ГК, стандартну клінічну допомогу (зокрема скринінг на гіпертензію) не потрібно розширювати, за винятком остеопорозу та базової оцінки набряку щиколотки і непереносимості лактози.

Скринінг на глаукому слід проводити у разі сімейного анамнезу, короткозорості високого ступеня або діабету. За довготривалого лікування середніми та високими дозами рекомендовано моніторинг важких побічних ефектів, які піддаються лікуванню/запобіганню та є поширеними (Duru et al., 2013; van der Goes et al., 2010).

Профілактика побічних ефектів

Остеопорозу слід протистояти за допомогою добавок кальцію та вітаміну D, якщо призначають $\geq 7,5$ мг/добу в еквіваленті преднізону понад 3 місяці. Можна розглянути додаткову терапію бісфосфонатами (Hoes et al., 2007). Слід рекомендувати нефармакологічні способи модифікації способу життя, зокрема фізичні вправи з навантаженнями, відмову від куріння та мінімізацію вживання алкоголю (Buckley et al., 2017).

Інгібітори протонної помпи слід призначати пацієнтам, які одночасно приймають нестероїдні протизапальні препарати для гастропротекції. Оскільки ризик інфікування підвищується у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, які приймають ГК, необхідно здійснювати адекватну імунізацію, у разі симптоматичних інфекцій необхідно звертатися по допомогу на ранній стадії (van der Goes et al., 2010).

Таблиця. Зменшення/скасування кортикостероїдів протягом двох років (за протоколом PRINTO)	
Розпочніть приймання преднізолону з	Термін
Щоденні пульс-терапії внутрішньовенним метилпреднізолоном № 3 (30 мг/кг на пульс, максимально 1000 мг/день)	На початковому етапі
Зменшення дози преднізолону	
Від 2 до 1 мг/кг/добу, у перший місяць розподілені на три прийоми (переважно перорально), починаючи з 2-го місяця у разовій ранковій дозі перорально	0-2 місяці
Від 1 до 0,5 мг/кг/добу	2-4 місяці
Від 0,5 до 0,2 мг/кг/добу (безпечна доза)	4-6 (12) місяців
0,1 мг/кг/добу	12-18 місяців
0,1 мг/кг/день через день	18-24 місяці

Нові препарати групи глюкокортикоїдів для лікування васкуліту великих судин

Співвідношення користі та ризику ГК при ВВС також може бути покращено завдяки новим композиціям ГК. Дисоційовані агоністи ГК-рецептора (DAGR) трансепресують прозапальні гени, спричиняючи при цьому лише незначну трансактивацію (яка, як вважають, відповідальна за більшість пов'язаних із ГК побічних ефектів). У дослідженні DAGRs при ревматоїдному артриті фосдагрократ 10 і 15 мг був так само ефективний, як преднізон 10 мг із профілем безпеки, подібним до преднізону 5 мг (Buttgereit et al., 2019). Ліпосомальні ГК є ще одним варіантом, який може покращити співвідношення користі та ризику терапії ГК. Ідея ліпосомального пакування полягає в тому, що ГК переважно накопичуватимуться в місцях запалення, при цьому створювати високі концентрації там, де це необхідно, та водночас підтримувати низькі системні концентрації (Palmowski et al., 2019; Palmowski and Buttgereit, 2020).

Приймання глюкокортикоїдів при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку

В огляді F. Buttgereit and A. Palmowski (2021) представлено нові дані нещодавніх досліджень (SEMIRA, CORTICOLUP і GiACTA), основні висновки можна сформулювати так:

- При ревматоїдному артриті (РА) та системному червоному вовчаку (СЧВ) скорочення довготривалої низької дози преднізону підвищує ризик загострення хвороби.
- Більшість пацієнтів з РА і СЧВ можуть успішно зменшити дозу преднізону.
- В останніх рандомізованих дослідженнях не зареєстровано жодного випадку надниркової недостатності під час обережного зниження дози ГК.

Застосування глюкокортикоїдів у пацієнтів з уперше встановленим ювенільним дерматоміозитом

ГК є основою початкової та тривалої терапії вперше виявленого ювенільного дерматоміозиту (ЮДМ). Попри їхні відомі побічні ефекти, досі залишається відкритим питання про те, як зменшити та припинити ГК у пацієнтів з ЮДМ. Нещодавнє рандомізоване дослідження вперше виявленого ЮДМ, проведене Педіатричною ревматологічною міжнародною організацією досліджень (PRINTO), продемонструвало, що комбінована терапія із застосуванням ГК (преднізоном) і метотрексоматом або циклоспорином була більш ефективною, ніж монотерапія ГК (Ruperto et al., 2011; Ruperto et al., 2016). Дослідження PRINTO JDM передбачало розроблення консенсусного плану щодо скорочення дози ГК до повного їх припинення застосування в пацієнтів із вперше виявленим ЮДМ.

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні брали участь пацієнти віком 18 років і молодше з ЮДМ, які отримували ГК (преднізолон) вище 1 мг/кг упродовж не більше місяця.

Пацієнтів рандомізували на три групи: приймання преднізолону, або комбінація останнього із циклоспорином або метотрексоматом.

Зменшення дози/скасування глюкокортикоїдів згідно з протоколом PRINTO

Перед рандомізацією в одну з трьох груп усі пацієнти отримували три щоденні внутрішньовенні інфузії метилпреднізолону у форматі пульс-терапії (30 мг/кг на імпульс, максимальна одноразова доза – 1 г) (табл. і рис.).

У фазі індукції схема, запропонована консенсусом, передбачала введення преднізолону або його еквіваленту (наприклад, метилпреднізолону) у дозі 2 мг/кг на добу (максимум 60 мг/добу), розділені на три прийоми (переважно перорально) впродовж місяця, після чого зменшували дозу на 0,25 мг/кг щотижня і переходили на застосування лише вранці. Наприкінці другого місяця досягали добової дози 1 мг/кг/добу.

Протягом наступних чотирьох місяців, за умов клінічної стабільності пацієнта, преднізолон поступово зменшували до безпечної добової дози 0,2 мг/кг до кінця 6-го місяця, яку підтримували до кінця 12-го місяця.

На наступному етапі дозу преднізолону зменшували до 0,1 мг/кг на добу впродовж наступних шести місяців, а потім вводили через день до 24-го місяця. Якщо пацієнт досяг статусу неактивного захворювання до 24-го місяця, ГК можна було припинити на розсуд лікаря (після обговорення з родиною). Після другого року лікування планувалось на розсуд лікуючого клініциста.

Крім того, у дослідженні PRINTO JDM продемонстровано, що використання комбінованої терапії преднізолону з метотрексоматом є найкращим варіантом лікування пацієнтів до 18 років з уперше виявленим ЮДМ щодо безпеки та ефективності.

Запропонований у рандомізованому дослідженні консенсусний протокол застосування стероїдів на основі принципу PRINTO перевірено на можливість індукції клінічної ремісії за умови скорочення/припинення приймання ГК і підтверджено ефективність.

Протокол можна вважати основою для стратегії скорочення дози/припинення ГК завдяки доказам сильного кінцевого результату (клінічна ремісія без ГК) у когорті PRINTO, зареєстрованому прийнятному профілі безпеки, а також можливості лише через 6 місяців досягти безпечної дози 0,2 мг/кг/добу, щоб уникнути тривалого впливу ГК та їх побічних ефектів (Ruperto et al., 2011; Ruperto et al., 2016).

Глюкокортикоїди: стратегії дозування та деескалації терапевтичної дози

Початок на попередній стор.

На відміну від рекомендацій Альянсу досліджень дитячого артриту та ревматології (CARRA), запропонований план лікування надає докази того, що можна досягти дози стероїдів 0,2 мг/кг/добу, яка вважається безпечною, особливо для запобігання порушення росту дітей, упродовж 6 місяців замість 9, із хорошим клінічним контролем. Досягнення ремісії за 2 місяці чи покращення щонайменше на 50-90%, особливо у дітей, які отримували комбінацію преднізолону та метотрексату, підтверджує гіпотезу, що більш раннє та більш агресивне лікування може привести до кращого результату (Giancane et al., 2019).

Пульс-терапія метилпреднізолоном при лікуванні синдрому активації макрофагів, пов'язаного зі системним ювенільним ідіопатичним артритом

Синдром активації макрофагів (СМ) — ускладнення системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА), якому притаманні цитокіновий шторм і небезпечною для життя поліорганна дисфункція (Sawhney et al., 2001; Grom, 2004). Хоча кортикостероїди є основою терапії, нині частіше використовують засіб проти інтерлейкіну-1 (IL-1) — анакінра. Однак вартість і доступність є обмежувальним чинником в Індії. У такому разі можна розглянути схему зменшення дози

внутрішньовенного метилпреднізолону (IVMP). Зокрема, є повідомлення про два такі клінічні випадки (Loganathan et al., 2021).

Клінічний випадок № 1

У 6-річної дівчинки діагностовано сЮІА із СМ (лихоманка, артрит, лімфаденопатія, асцит, гепатоспленомегалія, панцитопенія, підвищення печінкових трансамін, гіпофібриногенемія, гіперферитинемія і гемофагоцитоз у кістковому мозку). За такої клінічної картини було розпочато пульс-терапію IVMP (30 мг/кг/добу). Циклоспорин А — на 4-й день. Через часткову відповідь пульс-терапію IVMP продовжували впродовж 10 днів, а етопозид розпочали на 8-й день. Пацієнтка продемонструвала покращення, і пульс-терапію IVMP поступово знижували (20 мг/кг/добу, 15 мг/добу і 10 мг/кг/добу впродовж трьох днів). Через 19 днів було розпочато пероральний преднізолон (2 мг/кг/добу). Для імпорту анакінри знадобилося 2 тижні, а перша доза (2,5 мг/кг підшкірно) була введена на 27-й день.

Клінічний випадок № 2

У 6-річного хлопчика діагностовано сЮІА із СМ (лихоманка, короткочасний висип, артрит, анемія, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, гіперферитинемія). За його

клінічної картини розпочали IVMP (30 мг/кг/добу) протягом 5 днів, а потім пероральний преднізолон (2 мг/кг/добу). Після позитивної динаміки зафіксовано регресію у вигляді лихоманки, а лабораторні дослідження підтвердили рецидив СМ. Було відновлено IVMP (30 мг/кг/добу) упродовж 5 днів, після чого — зменшення дози (20 мг/кг/добу — 3 дні, 15 мг/кг/добу — 3 дні, 10 мг/кг/добу — 3 дні). Пероральне приймання циклоспорину А розпочали на 3-й день. Попри те, що профіль побічних ефектів препарату надає перевагу використанню анакінри при СМ, можна запропонувати використання скороченого протоколу IVMP у країнах, де анакінра є недоступною або її вартість належить до значущих обмежувальних чинників (Loganathan et al., 2021).

Висновки

Хоча ГК пов'язані з токсичністю в довгостроковій перспективі, вони залишаються терапією вибору для пацієнтів із широким переліком запальних, аутоімунних захворювань. Для мінімізації токсичності, пов'язаної з ГК, рекомендовано кілька стратегій: дози ГК мають бути якомога нижчими, але настільки високими, наскільки це необхідно, і їх слід призначати лише на найкоротший можливий час. Побічні ефекти, пов'язані з ГК, мають бути забезпечені моніторингом, профілактикою та адекватним лікуванням. Оптимальний режим зменшення дози має бути науково обґрунтованим для зменшення ПЕ.

Підготувала **Маргарита Марчук**

О.О. Мельник, к.б.н., м. Київ

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів при COVID-19

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і легенева емболія (ЛЕ) є проявами одного захворювання під назвою венозна тромбоемболія (ВТЕ), яка становить серйозну проблему для охорони здоров'я й залишається предметом обговорення в клінічній медицині, що зачіпає лікарів усіх спеціальностей. Щорічна частота венозних тромбозів становить 0,1-0,3% на рік, у європейській популяції вони трапляються в 1-2 осіб на 1000 випадків [1-6].

Симптоматичну тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) має приблизно третина пацієнтів із венозним тромбозом [7]. ЛЕ — найсерйозніший прояв ТГВ, адже є тяжким і потенційно смертельним захворюванням. Виживання через 3 міс. після випадку ЛЕ становить лише 62,8%, що набагато нижче, ніж після ТГВ (91,9%) [8]. Летальність протягом 30 днів у пацієнтів із ЛЕ вища за таку в пацієнтів із ТГВ (9,7% проти 4,6% відповідно). Найчастіше ЛЕ виникає як ускладнення вираженого клінічного прояву чи «тихого» ТГВ нижніх кінцівок. Епідеміологію ЛЕ важко визначити, бо вона може залишатися безсимптомною й бути діагностованою випадково.

Історичні аспекти

Давно було відомо, що кров людини може утворювати згустки, виходячи з кровоносного русла. На це звертали увагу у своїх працях давньогрецький лікар і філософ Гіппократ (близько 460-377 рр. до н. е.) та давньоримський медик Клавдій Гален (130-200 рр. н. е.). У трактаті «Про частини тварин» геніальний давньогрецький філософ Аристотель (384-322 рр. до н.е.) вказує на елементи, з яких складаються тварини, зокрема на волокна, під якими мається на увазі фібрин, що утворюється при зсіданні крові. Основоположник патологічної анатомії Джованні Баттіста Моргані (1682-1771) у класичній праці «Про місцезнаходження та причини хвороб, виявлених анатомом» першим описав згустки крові, утворені всередині судини та припустив, що існує взаємозв'язок між легеневою патологією й ураженням. Подібні дослідження проводили шотландський хірург Джон Гантер (1728-1793), французький патологоанатом Жан Крювельє (1791-1874) й австрійський лікар Карл фон Рокитанський (1804-1878).

У роботі видатного французького медика Рене Лаеннека (1781-1826) було описано геморагічний інфаркт легень та висловлено припущення, що тромби нижніх кінцівок є джерелом тромбоемболії в легеневій артерії. Це експериментально довів німецький учений Рудольф Вірхов (1821-1902).

Тріадою Вірхова описуються чинники ризику ВТЕ. Припускають, що венозний тромбоз є результатом принаймні одного з трьох етіологічних чинників: гіперкоагуляції, гемодинамічних змін (застій, турбулентність), пошкодження/дисфункція ендотелію. Від 75 до 96% пацієнтів із ВТЕ мають хоча б один із цих чинників.

Захворюваність і смертність

Захворюваність на ВТЕ у світі становить близько 10 млн випадків на рік. є дані, які показують: щорічно понад пів мільйона смертей у Європі та понад 300 тис. у США пов'язані з венозним тромбозом. Але є підстави вважати,

що рівень захворюваності та загальна кількість випадків можуть бути значно вищими. ТГВ сам собою не часто призводить до смерті, що підтверджують звіти Національного центру статистики охорони здоров'я США, тоді як ЛЕ відповідала за набагато більше смертей [9, 10].

ЛЕ часто не діагностується й тому справжня смертність, очевидно, суттєво вища. Дані епідеміологічних досліджень на рівні угруповань підтверджують, що приблизно кожна п'ята людина помирає від ЛЕ практично відразу, а 40% — протягом 3 міс. [11, 12]. Багато хто з пацієнтів, які вижили, страждатимуть усе життя з ризиком виникнення ще одного епізоду. У 30% тих, у кого було зафіксовано ТГВ, є ймовірність повторення епізоду в найближчі 10 років із найбільшим ризиком у перші 2 роки [13, 14].

Рецидив імовірніший, якщо початковий епізод був «спontanним», тобто не спровокованим (часто разові події). Пацієнти із симптоматичною ЛЕ схильні до вищого ризику рецидиву ВТЕ порівняно з пацієнтами із симптомами лише ТГВ [15]. Із досі незрозумілих причин ризик рецидиву ВТЕ вищий у чоловіків, аніж у жінок.

Визначення понять

ТГВ передбачає утворення одного або кількох згустків крові (тромбів), що утворюються в одній із великих вен, найчастіше в нижніх кінцівках [16]. Згустки можуть спричинити часткове або повне припинення циркуляції у вені,

що призводить до набряку, болю в ногах, зміни кольору або почервоніння ураженої ділянки, виразок [17-20]. Найсерйознішим ускладненням, яке виникає внаслідок ТГВ, є ТЕЛА, що трапляється більш ніж у третини пацієнтів [21].

Ембол — це будь-який сторонній матеріал у судинній системі, який може застрягти в судині та блокувати її просвіт. До них належать атероматозні бляшки, розростання на серцевих клапанах, фрагменти пухлини, навколоплідні води, повітря та жир. Понад 90% великих емболів походять із тромбів. Емболія виникає, коли ембол блокує кровообіг. Симптоми тромбозу й емболії можуть відрізнятися залежно від локалізації та типу закупорювання тромбом глибоких вен.

Утворення тромбів

Згусток крові утворюється тоді, коли клітини накопичуються на стінці пошкодженої кровоносної судини, щоб захистити її та зупинити кровотечу. У фізіологічних умовах після загоєння рани тромб розчиняється. В іншому випадку згусток може відірватися й порушити прохідність судини.

Подколи тромби утворюються випадково. Сформований тромб може відокремлюватися від місця свого утворення й переноситися током крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, правий шлуночок і, нарешті, обтурувати структури артеріального русла легень. Основним джерелом тромбів є система нижньої порожнистої вени (близько 85%).

Значно рідше тромби утворюються в системі верхньої порожнистої вени (1,3-1,7%). Найчастіше місцем утворення тромбу служать вени гомілки. Найбільшу небезпеку становлять так звані флотувальні (англ. floating — плавальні) тромби (рис. 1).

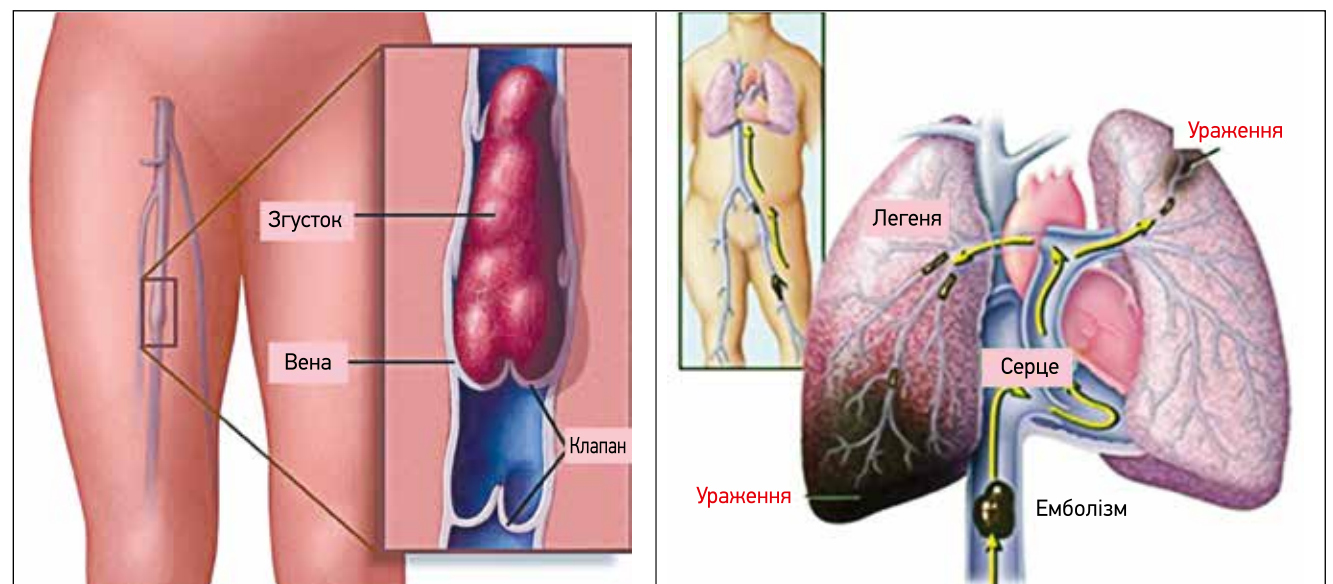


Рисунок 1. Утворення тромбу у вені та його переміщення в серце та легені

Поінформованість громадськості про ВТЕ залишається досить низькою. Деякі мають лише базові знання про її симптоми та чинники ризику порівняно з іншими основними судинними захворюваннями, як-от інфаркт міокарда й інсульт. Знання чинників, що спричиняють виникнення ВТЕ, дасть можливість надалі здійснювати цілеспрямовану профілактику та призначати адекватне лікування.

Чинники ризику тромбозу глибоких вен

- Тромбоз і тромбоемболія в анамнезі, тромбофілія: люди із сімейним анамнезом тромбоутворення можуть мати вищий ризик їх розвитку. Крім того, наявність одного тромбу збільшує ймовірність розвитку іншого.
- Травми: серйозне ушкодження глибокої кровonosної судини. Наприклад, після перелому кістки або автомобільної аварії.
- Імобілізація (у зв'язку з госпіталізацією, відновленням після травми, тривалого постільного режиму або паралічу): люди, які протягом довгого часу ведуть малорухливий спосіб життя, мають вищий ризик.
- Вагітність: вагітні вразливіші до утворення тромбів. Окрім того, дуже рідко може розвинутися такий небезпечний для життя стан, як емболія навколоплідними водами. Ризик найвищий у ІІІ триместрі вагітності та через 6 тиж. після пологів (у 60 разів вище через 3 міс. після пологів, якщо порівнювати з невагітними). Екстракорпоральне запліднення збільшує ризик розвитку ВТЕ.
- Гормональна замісна терапія: в жінок у постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію.
- Рак: є добре відомим чинником ризику ВТЕ. Найвища ймовірність ВТЕ для онкогематології, раку легень, шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, а також головного мозку. Загальний ризик ВТЕ в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в 4 рази вищий, аніж у популяції. Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають у 6 разів вищий ризик ВТЕ порівняно зі здоровою популяцією.
- Хірургія та пов'язані з нею стани: хірургічні процедури, особливо операції на стегні, тазі чи коліні, підвищують ризик утворення тромбу.
- Деякі лікарські препарати (протизапальні пігулки, замісна гормональна терапія, тамоксифен, еритропоетин).
- Літній вік: особливо особи віком понад 65 років.
- Невротичний синдром.
- Серцева недостатність.
- Попередні ТГВ чи ЛЕ.
- Ожиріння.
- Куріння.

Чинники ризику легеневої емболії

- Повітря у вені: потрапляння повітря в кровonosну судину може спричинити утворення емболу.
- Сторонні предмети в організмі: будь-який сторонній предмет, наприклад уламок або куля, потенційно може потрапити до кровonosних судин та спричинити закупорювання.
- Інфекція: деякі інфекції можуть зумовлювати проникнення шкідливих патогенів і призводити до обтурації кровonosних судин.
- Септична емболія: септична емболія легеневого русла зазвичай пов'язана з ендокардитом у правих відділах серця. Чинники ризику включають внутрішньовенне введення препаратів та інфіковані катетери або електроди кардіостимуляторів. Інші причини включають септичні тромби з мигдалин, а також яремної, зубної й тазової ділянок.
- Жирова емболія: емболізація жиром тканиною відбувається практично в усіх пацієнтів із переломами таза чи трубчастих кісток. Окрім того, емболія може бути зумовлена інфузією ліпідних препаратів, жиром хворобою печінки, панкреатитом, ліпосакцією.
- Повітряна емболія: найчастіше це ускладнення маніпуляцій із центральними венозними та гемодіалізними катетерами.
- Емболія амніотичної рідини: амніотична емболія – рідкісне, але дуже небезпечне ускладнення, унікальне для вагітності. Найімовірніший механізм полягає в тому, що при пологах амніотична рідина потрапляє у вени матки під тиском або коли плацента відшарована чи травмована втручанням. Наслідком цього є те, що легеневі судини закриваються клітинами й меконієм, спричиняючи запальну реакцію та виділяючи активні метаболіти. У більшості пацієнток розвиваються судоми. Відзначається висока смертність (близько 21%).
- Емболія тканиною пухлини: легеневі внутрішньосудинні пухлинні емболи виявляються у 26% автопсії пацієнтів із солідними новоутвореннями (діагноз рідко встановлюється прижиттєво). Найчастіші причини – рак простати, травневої системи, печінки та молочної залози. Хоча більшість ЛЕ відбувається у хворих на рак товстої кишки, легень і простати, найвищий відносний ризик ВТЕ при мієломній хворобі, раку головного мозку, підшлункової залози. У поодиноких випадках емболії створюються штучно, щоби зменшити приплив крові до ракової пухлини.
- Нетромботична ЛЕ: різні типи клітин, як-от адипоцити, гемопоетичні та пухлинні клітини, трофобласт, бактерії, гриби, паразити, чужорідні матеріали, газ.

Таблиця 1. Чинники ризику ВТЕ		
Сильні	Проміжні	Слабкі
Перелом (стегна чи ноги)	Артроскопічна хірургія коліна	Постільний режим (понад 3 дні)
Хірургічна операція на стегні чи коліні	Хіміотерапія	Нерухомість через сидіння (наприклад, поїздка автомобілем понад 8 год)
Загальна хірургія	Хронічна серцева та дихальна недостатність	Вік
Пошкодження спинного мозку	Гормональна терапія	Лапароскопічна хірургія
	Рак	Ожиріння (індекс маси тіла – понад 40 кг/м²)
	Інсульт	Варикозне розширення вен
	Вагітність / післяпологовий період	Вагітність / допологовий період
	Попередня ВТЕ	
	Тромбофілія	

Таблиця 2. Порівняння тромбозу й емболії		
Параметр порівняння	Тромбоз	Емболія
Значення	Тромб – це згусток крові, що утворюється всередині системи кровообігу, який може перешкоджати кровотоку. Тромбоз – це утворення тромбу в кровonosній судині, що призводить до блокування кровотоку. Тромбоз належить до утворення тромбів у ділянках, де тромби не потрібні з медичного погляду	Ембол – це згусток крові, жирові відкладення, пухирці повітря тощо, які переносяться кровотоком доти, доки не осідають у кровonosній судині. Емболія – це коли згусток крові (повний або його частина) відокремлюється від свого місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла. Емболія переважно належить до заблокованої кровonosної судини
Утворення	Згусток крові, який утворюється в системі кровообігу	Згусток крові, що переміщується кровonosними судинами. При емболії згусток проходить кровonosними судинами, перш ніж досягне судини меншого розміру
Кровообіг	У разі тромбозу кровообіг знижений	У разі емболії кровообіг повністю перекривається
Розмір	Тромбоз має великий розмір	Емболія менша, бо це частина тромбозу
Причини	Завжди спричиняється компонентами крові, як-от тромбоцити, фібрин і клітинні елементи	Емболія переважно спричиняється тромбозом (90% відбуваються через тромб). Іншими причинами можуть бути повітря, інфекційні частинки та ін.
Маса	При тромбозі маса нерухома	При емболії маса вільно плаває
Типи	Артеріальний і венозний тромбози, ТГВ. Артеріальний тромбоз може спричинити нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад. Венозний тромбоз призводить до набряку, болючості в гомілці, почервоніння шкіри в задній частині ноги, а також відчуття тепла в шкірі	Залежно від локалізації може спостерігатися кілька типів емболії. Це тромбоемболія легеневої артерії, головного мозку та сітківки. ЛЕ – це закупорювання легеневої артерії емболом ТГВ. Емболія головного мозку може спричинити ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку в головному мозку. Емболія сітківки виникає через закупорювання артерій сітківки ока
Симптоми	Ускладнює рух крові кровonosними судинами, зумовлюючи тромбоз. Закупорювання кровonosних судин тромбом може спричинити біль, почервоніння, набряк, нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад	Емболії в кровonosних судинах головного мозку, серця чи легень можуть бути фатальними. Закупорювання кровonosної судини емболом може спричинити кашель, задишку, надмірне потовиділення, нерегулярне серцебиття та біль у грудях



Рисунок 2. Можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі порушення гемостазу в пацієнтів із COVID-19

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Наслідки легеневої емболії

● Масивна ЛЕ (зниження кровотоку >60%) – швидко призводить до смерті (раптова смерть). Зазвичай це довгі тромби, що потрапляють із вен ніг.

● Велика ЛЕ – ураження судин середнього розміру. Пацієнти із задишкою, кашлем, мокротинням із плямами крові, болем у грудях, запамороченням, непритомністю, шоком, колапсом.

● Мала ЛЕ – закупорювання дрібних периферичних легеневих артерій. Безсимптомна чи незначна задишка. Рецидивні незначні ЛЕ призводять до легеневої гіпертензії. Можуть залишитися непоміченими.

Чинники ризику ВТЕ диференціюють на сильні, проміжні та слабкі (табл. 1) [22]. Основні відмінності тромбозу й емболії представлено в таблиці 2.

Тромбоемболія та COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається глобальною пандемією з 2019 року зі зростанням показників смертності та захворюваності. Кількість виявлених у світі осіб, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, за даними американського Університету Джонса Гопкінса, на середину січня 2022 р. становила 335 424 530. При цьому зафіксовано 5 573 790 летальних випадків [23].

На початку пандемії пацієнти з COVID-19 (особливо у відділенні інтенсивної терапії) мали збільшення часу зсідання крові або тромбоз. Це проявлялось як ТГВ чи ТЕЛА. Крім венозних тромбів, також було виявлено: в пацієнтів із COVID-19 відзначається тромбоз артерій головного мозку, що спричиняє інсульт й утворення тромбів у кровоносних судинах, які живлять серцевий м'яз.

Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ, ТЕЛА, тромбоз підшкірних вен) у період пандемії COVID-19 набули особливої актуальності не тільки як одні з ключових чинників тяжкого перебігу та несприятливого прогнозу у хворих, але й як новий чинник ризику ВТЕ після одужання. ВТЕ є найчастішим ускладненням COVID-асоційованої коагулопатії [24-27].

Механізми розвитку гіперкоагуляції при COVID-19

Виділяють два основні фенотипи пацієнтів із тромботичними ускладненнями при COVID-19:

- 1) пацієнти зі «звичайною» ВТЕ;
- 2) пацієнти з легеневим мікротромбозом, який може бути результатом локальної гіперкоагуляції.

Механізми, що лежать в основі коагулопатії, індукованої COVID-19, можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються в пацієнтів із гострим синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові та сепсисом (табл. 3).

Прямі та непрямі патологічні наслідки COVID-19, як-от тяжка гіпоксія, супутні захворювання та пов'язана з ними органна дисфункція, спричиняють порушення гемостазу:

- 1) гіпоксія (збільшення в'язкості крові);
- 2) ендотеліальна дисфункція (підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів, тканинного чинника, комплементу, вивільнення цитокінів);
- 3) «цитокіновий шторм» зумовлює активацію зсідання крові, підвищуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що спричиняють виникнення тромбоемболій (рис. 2) [28].

Існує кілька механізмів, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 може спричинити тромбоз мікро- та макросудин, зокрема цитокіновий шторм з активацією лейкоцитів, ендотелію та тромбоцитів. Унаслідок цього відбуваються активація тканинного фактора, утворення тромбіну та фібрину, порушення коагуляції з дисбалансом PAI-1, інгібітора шляху тканинного фактора й активованого протеїну С, які стимулюють утворення фібрину й обмежують фібриноліз (рис. 3) [29].

Таблиця 3. Відмінності в лабораторних і клінічних даних у пацієнтів із COVID-19, гострим ДВЗ-синдромом і сепсисом

Лабораторні та клінічні дані	Коагулопатія при COVID-19	Гострий ДВЗ-синдром	Сепсис-індукована коагулопатія
Кількість тромбоцитів	↔	↓↓↓	↓↓
Активований частковий тромбопластиновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑
Протромбіновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑↑
Фібриноген (концентрація)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
D-димер (концентрація)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Епізоди кровотечі	Дуже рідко	Поширені, часто серйозні	Рідко
Епізоди мікротромбозів	Дуже поширені, особливо в мікроциркуляторному тракті легень	Поширені в початковій фазі до коагулопатії споживання	Поширені, призводять до гіпоксії й органної недостатності
Ураження органів	Зазвичай уражаються лише легені	Поліорганна недостатність	Поліорганна недостатність

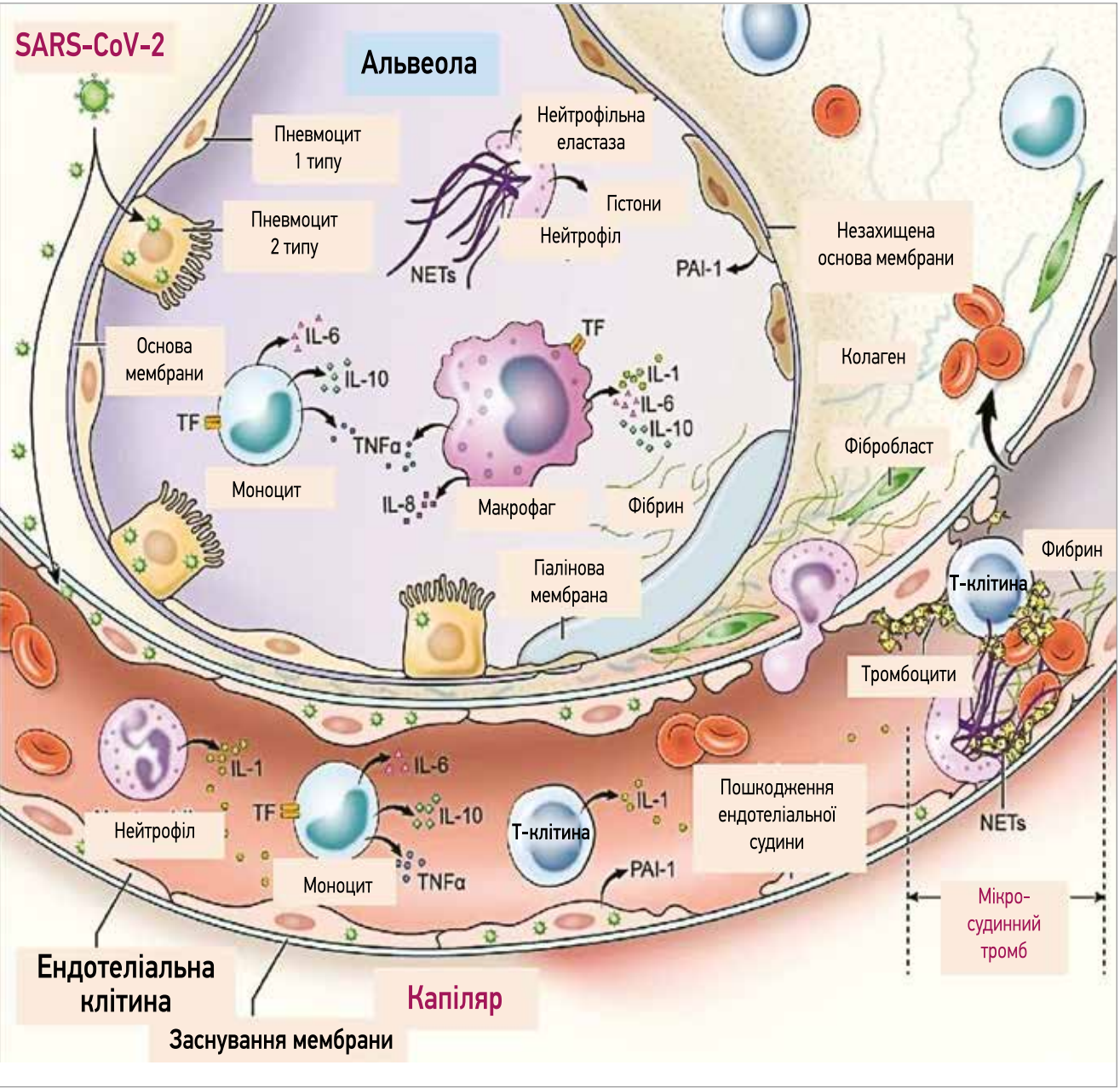


Рисунок 3. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

Висновки

Схожість між тромбом та емболом:

- 1) належать до згустків крові;
- 2) виникають усередині кровоносної системи;
- 3) можуть блокувати просвіт кровоносних судин.

Основні відмінності між тромбозом та емболією:

- при тромбозі тромб утворюється в кровоносній судині, котра блокує кровообіг, тоді як у разі емболії або весь згусток крові, або його частина відокремлюється від фактичного місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла;
- тромбоз триває кілька днів, емболія триває кілька хвилин;
- симптоми тромбозу менш серйозні на відміну від емболії;
- при тромбозі кровообіг зменшується, натомість у разі емболії кровообіг повністю припиняється;
- тромбоз більший за розміром порівняно з емболією;
- при тромбозі тромб утворюється всередині системи кровообігу, тоді як у разі емболії згусток крові проходить кровоносними судинами.

COVID-19 супроводжується серйозними порушеннями зсідання крові, що реалізуються тромботичними епізодами в різних відділах судинного русла. Тромботичні ускладнення COVID-19 включають ВТЕ, мікрovasкулярні тромбози. Потенційний механізм полягає в пошкодженні ендотелію, гіперкоагуляції та запаленні. Тяжкий перебіг COVID-19 істотно збільшує ризик тромбозів порівняно з іншою патологією

Список літератури знаходиться в редакції

Порівняльна оцінка ефективності та безпеки едоксабану і варфарину в пацієнтів групи високого ризику із фібриляцією передсердь

Едоксабан – один із чотирьох схвалених прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для профілактики інсульту та системної емболії (СЕ) у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). В. Genser et al. провели дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, в якому порівнювали ефективність і безпеку едоксабану та варфарину при ФП. Оскільки частота подій варіює залежно від вихідних характеристик, неабиякий інтерес представляла оцінка зазначених стратегій лікування у підгрупах пацієнтів із високим ризиком. За результатами, едоксабан не поступався варфарину щодо профілактики інсульту або СЕ та був пов’язаний зі значно нижчими показниками кровотеч і смертності від серцево-судинних причин. Отримані дані розміщені у виданні American Heart Journal (2022; S0002-8703(21)00499-3).

Матеріали та методи дослідження

ENGAGE AF-TIMI 48 – найбільш чисельне (n=21 105) та тривале дослідження (56 346 пацієнто-років спостереження), в якому учасники із ФП були рандомізовані для приймання варфарину 1 раз/добу (цільове міжнародне нормалізоване відношення – 2,0-3,0) або двох режимів едоксабану: 60 чи 30 мг/добу. Дозу едоксабану знижували наполовину для пацієнтів, у котрих кліренс креатиніну (КК) становив <50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг або за супутнього застосування інгібітора Р-глікопротеїну. Первинною кінцевою точкою був чистий клінічний результат (ЧКР), що визначався як поєднання інсульту/СЕ, масивної кровотечі або смерті від усіх причин.

Пацієнти були включені до підгруп високого ризику за умови, що:

1. Вони мали встановлений фактор ризику небажаних явищ при ФП або представляли значущий клінічний інтерес.

2. Їхні дані були раніше оцінені у вторинному аналізі дослідження ENGAGE AF-TIMI 48.

3. Мали значно вищу частоту ЧКР при застосуванні варфарину порівняно з відповідною додатковою підгрупою без високого ризику.

Деякі з раніше відібраних підгруп пацієнтів залежно від статі, діабетичного статусу, захворювання печінки не були включені у дослідження, оскільки вони не відповідали зазначеним критеріям (Plitt et al., 2020; Zelniker et al., 2021).

Було сформовано 12 підгруп із підтвердженим високим ризиком, що включали пацієнтів відповідно до їхніх характеристик:

- похилого віку (≥75 років);
- із підвищеним ризиком падінь;
- із помірним порушенням функції нирок (КК 30-50 мл/хв);
- із цереброваскулярним захворюванням в анамнезі;
- із супутньою антитромбоцитарною терапією;
- які ніколи не отримували антагоністів вітаміну К (АВК);
- із серцевою недостатністю (СН) в анамнезі;
- із клапанною хворобою серця (КХС);
- зі зловласними новоутвореннями (ЗН);
- з ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі;
- азійської раси;
- із дуже низькою вагою (<55 кг).

Результати дослідження

Відносну ефективність едоксабану у більших і менших дозах порівняно із варфарином щодо ЧКР у підгрупах пацієнтів із високим ризиком наведено в таблицях 1 і 2 відповідно.

Літні пацієнти

На момент рандомізації 40,2% учасників були віком >75 років. У літніх осіб едоксабан у дозі 60 мг значно знижував ЧКР порівняно із варфарином, при цьому ефект був стійким порівняно із молодшими пацієнтами.

Ризик падінь

При рандомізації 4,3% пацієнтів мали ризик падінь на підставі визначених критеріїв (Steffel et al., 2016). Частота ЧКР була суттєво вищою у хворих із ризиком падінь порівняно з тими, хто його не мав, у групі варфарину (14,0 та 7,9% відповідно; p<0,001).

Особи з порушенням функції нирок

Ниркова дисфункція є фактором ризику як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень у пацієнтів із ФП (Piccini et al., 2013). У групі варфарину частота ЧКР була значно вищою в осіб із помірно нирковою дисфункцією порівняно з такими

із КК >50 мл/хв (13,4 та 7% відповідно; p<0,001). У хворих із помірно нирковою дисфункцією едоксабан у дозі 60 мг суттєво знижував частоту ЧКР на відміну від варфарину, аналогічно ефекту при КК >50 мл/хв (Bohula et al., 2016).

Цереброваскулярні події в анамнезі

Пацієнти з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та кровотеч (Kirchhof et al., 2016). У дослідженні 28,3% хворих перенесли ішемічний інсульт або ТІА.

У групі варфарину ризик ЧКР був значно вищим в осіб з ішемічним інсультом

Таблиця 1. ЧКР при застосуванні едоксабану в більших дозах порівняно із варфарином у підгрупах хворих високого ризику				
Підгрупи	Едоксабан у ВД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	7,3	8,1		0,89 (0,83-0,96)
Похилого віку (≥75 років)	9,7	11,2		0,87 (0,79-0,97)
Із підвищеним ризиком падінь	13,9	14,0		0,96 (0,73-1,27)
Із помірним порушенням функції нирок	11,4	13,4		0,86 (0,75-0,98)
З інсультом/ТІА в анамнезі	8,2	9,7		0,84 (0,74-0,96)
Із супутньою терапією антиагрегантами	7,8	9,5		0,82 (0,71-0,95)
Які ніколи не отримували АВК	7,3	8,9		0,82 (0,73-0,92)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,7	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	10,2	10,6		0,96 (0,80-1,15)
З ІХС в анамнезі	10,4	11,3		0,89 (0,81-1,05)
Із ЗН	20,2	19,2		1,05 (0,86-1,30)
Азійської раси	7,2	9,6		0,75 (0,62-0,92)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,2	13,5		0,67 (0,50-0,90)

Примітки: ВД – висока доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 2. ЧКР при застосуванні едоксабану в менших дозах порівняно із варфарином у підгрупах хворих високого ризику				
Підгрупи	Едоксабан у НД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	6,8	8,1		0,83 (0,77-0,90)
Похилого віку (≥75 років)	8,7	11,2		0,78 (0,70-0,87)
Із підвищеним ризиком падінь	10,8	14,0		0,77 (0,57-1,04)
Із помірним порушенням функції нирок	10,6	13,4		0,80 (0,69-0,92)
З інсультом/ТІА в анамнезі	7,9	9,7		0,80 (0,70-0,91)
Із супутньою терапією антиагрегантами	6,9	9,5		0,72 (0,62-0,84)
Які ніколи не отримували АВК	6,9	8,9		0,77 (0,68-0,86)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,4	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	8,9	10,6		0,85 (0,71-1,01)
З ІХС в анамнезі	9,1	11,3		0,81 (0,70-0,93)
Із ЗН	18,0	19,2		0,95 (0,77-1,17)
Азійської раси	7,1	9,6		0,73 (0,60-0,89)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,5	13,5		0,70 (0,53-0,92)

Примітки: НД – низька доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

або ТІА в анамнезі (9,7 та 7,5% відповідно; p<0,001). Відносне зниження первинного ЧКР при застосуванні едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфарином було однаковим у пацієнтів з ішемічним інсультом/ТІА або без них.

Пацієнти із супутньою антитромбоцитарною терапією

Ведення пацієнтів із супутнім застосуванням антикоагулянтів і антитромбоцитарних препаратів є складним завданням, оскільки обидва види лікування підвищують ризик кровотеч (Yasuda et al., 2019). У дослідженні 24,7% пацієнтів отримували супутню антитромбоцитарну терапію протягом трьох місяців (92% осіб приймали ацетилсаліцилову кислоту) (Xu et al., 2016).

У групі варфарину ризик первинного ЧКР був значно вищим в осіб, які отримували супутні антиагреганти, порівняно з пацієнтами без такого лікування (9,5 та 6,5% відповідно; p<0,001). У хворих на супутній антитромбоцитарній терапії едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину, при цьому ефект був стійким порівняно із тими, хто не застосовував САТ.

Хворі, які раніше не отримували антагоністів вітаміну К

У групі варфарину частота первинних ЧКР була значно вищою у пацієнтів, що раніше не приймали АВК, порівняно з тими, хто їх отримував (8,9 і 7,6% відповідно; p=0,003). У хворих, які раніше не використовували АВК, едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину; при цьому дія едоксабану була навіть сприятливішою, ніж в осіб, які отримували АВК.

Серцева недостатність в анамнезі

Коморбідність СН та ФП погіршує клінічні результати. У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 12,5% пацієнтів мали тяжку СН III-IV функціональних класів (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), і частота ЧКР у них була значно вищою порівняно з такими без СН в анамнезі (9,7 і 7,6% відповідно; p=0,001) (Magnani et al., 2016). У хворих на СН III-IV ФК за NYHA ефект едоксабану по 60 мг стосовно первинного ЧКР був аналогічний тому, що спостерігався при застосуванні варфарину, і відповідав такому в пацієнтів без СН.

Клапанна хвороба серця

Пацієнти із помірним/тяжким мітральним стенозом або механічним серцевим клапаном були виключені з дослідження. Натомість 13,4% осіб мали в анамнезі лівосторонню КХС, що визначалася як (Caterina et al., 2017):

- помірна/тяжка аортальна регургітація, мітральна недостатність, аортальний стеноз;
- відновлення аортального чи мітрального клапана;
- біопротезування аортального чи мітрального клапана.

У групі варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в осіб із КХС порівняно з такими без КХС (10,6 і 7,7% відповідно; p<0,001). Відносний вплив на ЧКР едоксабану в дозі 60 мг був однаковою у пацієнтів із/без КХС КХС.

Злоякісні новоутворення

Застосування антикоагулянтів у пацієнтів зі ЗН є складним через підвищений ризик як тромбозу, так і кровотечі, а також часту потребу в інвазивних процедурах (Fanola et al., 2018; Mosarla et al., 2019).

Пацієнти з активним ЗН під час рандомізації були виключені з дослідження; однак у 5,5% учасників після рандомізації було діагностовано нове або рецидивне ЗН, найчастіше з ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), передміхурової залози та легень. У групі варфарину первинна частота ЧКР в осіб зі ЗН була більш ніж удвічі вищою, ніж за відсутності онкопатології (19,2 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ризик у групі едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином становив 1,05 для хворих зі ЗН та 0,88 – без онкопатології (Fanola et al., 2018).

Ці результати були потенційно зумовлені вищим ризиком шлунково-кишкової кровотечі на тлі приймання ПОАК (через вищу локальну концентрацію препаратів у слизовій оболонці ШКТ) та підвищеним виявленням подальших ЗН у ШКТ.

Ішемічна хвороба серця

У 21,4% учасників дослідження було діагностовано ІХС. У групі варфарину частота ЧКР виявилася вищою у пацієнтів з ІХС порівняно з такими без встановленої ІХС (11,3 і 7,3% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ефект едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфарином щодо ЧКР був стійким у хворих на ІХС порівняно з такими без згаданої патології.

Пацієнти азійської раси

Пацієнти азійської раси частіше потребували зниження дози едоксабану на 50% через малу масу тіла та/або знижений КК, що призводило до нижчої концентрації едоксабану та анти-Ха-активності.

У групі застосування варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в азійських хворих порівняно із представниками інших рас (9,6 і 7,9% відповідно; $p = 0,005$). В азійців едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР порівняно із варфарином.

Дуже низька вага

У дослідженні 5,1% пацієнтів, які мали дуже низьку вагу (< 55 кг), порівнювали із 10% осіб із середньою масою тіла (79,8–84 кг). Рівень ЧКР був значно вищим в учасників із дуже низькою вагою порівняно з такими із середньою масою тіла (13,5 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). У хворих, що мали дуже низьку вагу, застосування дози едоксабану 30 мг значно знижувало ЧКР порівняно з варфарином.

Едоксабан у низьких дозах

Хоча знижені дози едоксабану (30 мг або редукована до 15 мг) не схвалений для клінічного застосування у пацієнтів із ФП, отримані результати свідчать про сприятливе співвідношення користі й ризику при використанні антикоагулянтів меншої інтенсивності в осіб із ФП та високим ризиком кровотечі (Hindricks et al., 2021).

У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 частота ЧКР при застосуванні едоксабану в низьких дозах була нижчою, ніж на тлі варфарину, в усіх підгрупах високого ризику, досягаючи статистичної значущості у 8 із 12 (крім підгруп із ризиком падінь, СН та ЗН). Сприятливі ЧКР при лікуванні едоксабаном у низьких дозах були зумовлені значним зменшенням кількості великих кровотеч.

Прогнозування багатофакторного ризику

Ризик ЧКР підвищувався зі збільшенням кількості чинників ризику в групі варфарину: 4,5; 7,2; 9,9 і 14,6% у пацієнтів із 0–1, 2, 3 і > 4 факторами ризику відповідно.

Лікувальний ефект едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином був однаковим для цих чотирьох категорій.

Оскільки частота подій була вищою у хворих зі значною часткою факторів ризику, абсолютне зниження ризику збільшилося за чотирма категоріями із 0,3 до 2,0% для 60 мг едоксабану, а також із 0,4 до 3,4% для 30 мг едоксабану порівняно з варфарином відповідно. Абсолютне зниження ризику інсульту/СЕ за допомогою едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином було суттєвим у пацієнтів із великою кількістю чинників високого ризику, тоді як різниця щодо абсолютного ризику великих кровотеч була стійкою для всіх пацієнтів.

Обговорення

Було продемонстровано, що у 12 підгрупах високого ризику пацієнтів із ФП після медіани спостереження 2,8 року частота ЧКР у групі варфарину була найвищою серед учасників з активним ЗН (19,2%), підвищеним ризиком падінь (14%) та дуже низькою вагою (13,5%).

Також едоксабан у дозі 60 мг порівняно із варфарином був пов'язаний зі значним зниженням первинної кінцевої точки цього аналізу (ЧКР) у 7 із 12 підгруп високого ризику, зумовленим як нижчим ризиком інсульту/СЕ, так і великою кровотечею. До них належать літні люди, особи із помірною нирковою дисфункцією, інсультом/ТІА в анамнезі, азіати, пацієнти із дуже низькою вагою, ті, хто отримував супутню антитромбоцитарну терапію, а також раніше не приймав АВК. Це насамперед пояснюється сприятливішим профілем безпеки едоксабану порівняно з варфарином.

На додачу, у 4 із 12 підгруп (ризик падінь, СН, КХС, ІХС) числова тенденція була на користь едоксабану в дозі 60 мг, тоді як у пацієнтів зі ЗН – варфарину. Частота ЧКР була значно знижена на тлі

приймання едоксабану в низьких дозах, що було зумовлено зменшенням основних компонентів кровотечі.

Едоксабан широко вивчався у пацієнтів із ФП та іншими серцево-судинними захворюваннями (Goette et al., 2016; Inoue et al., 2018; Moll et al., 2018; Ohashi et al., 2018; Raskob et al., 2018; Vranckx et al., 2019; Colonna et al., 2020). Отримані результати досліджень підтверджують клінічну ефективність та безпеку препарату (DE Salazar et al., 2012; Ruff et al., 2015; Yin et al., 2018).

Постійний міжнародний реєстр даних більш ніж 25 тис. пацієнтів ETNA-AF (лікування едоксабаном у рутинній клінічній практиці осіб із неклапанною ФП) надав додаткову інформацію про ефективність та безпеку едоксабану в реальних умовах (Lip, 2019; de Groot et al., 2021).

Висновки

Аналіз 12 підгруп пацієнтів із високим ризиком у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 підтверджує сприятливі клінічні результати при використанні едоксабану порівняно із варфарином у широкого кола вразливих хворих. Проводити великі рандомізовані клінічні випробування з достатньою потужністю для кожної з даних підгруп високого ризику є недоцільним, тож вторинний аналіз найбільшого із таких досліджень має допомогти у прийнятті клінічних рішень при веденні цих складних пацієнтів.

Оскільки недостатнє використання антикоагулянтів у пацієнтів із ФП групи високого ризику залишається поширеним явищем, заміна варфарину ефективними та безпечнішими альтернативами, як-от едоксабан, є вдалою нагодою покращити клінічні результати.

Підготувала **Олександра Демецька**

**Реанімація у «польових умовах» сторонніми спостерігачами збільшує виживання при раптовій зупинці серця, пов'язаній зі спортом**

Як свідчать результати вчених із Паризького університету (Франція), рівень виживання після зупинки серця, пов'язаної зі спортом, за останні 12 років зріс майже втричі. Значною мірою це сталося за рахунок збільшення використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів та серцево-легеневої реанімації.

Протягом останніх років французькі експерти розгорнули стратегії зменшення тягаря зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Наприклад, 2007 р. у Франції було впроваджене законодавство, яке дозволяє неспеціалістам використовувати автоматизовані зовнішні дефібрилятори.

На основі даних Французького національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень вчені оцінювали динаміку захворюваності, догоспітальне ведення та виживання при виписці з лікарні після зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Під наглядом перебували суб'єкти віком від 18 до 75 років протягом шести послідовних дворічних періодів між 2005 та 2018 рр.

Дослідження виявило 377 випадків зупинки серця, пов'язаної зі спортом, із яких 20 сталося серед молодих спортсменів (5,3%). Решта відбулися серед прихильників оздоровчих видів спорту середнього віку. Не було виявлено суттєвих відмінностей у середньому віці жертв, частці чоловіків та поширеності захворювань серця в анамнезі (медіана віку хворих становила 49,6 року; 95,2% – чоловіки). Причини виникнення зупинки серця, пов'язаної зі спортом, були визначені у 61% випадків і включали ішемічну хворобу серця (68,7%), неішемічні структурні захворювання серця (16,9%), патології провідної системи серця (9,6%).

Протягом останнього дворічного періоду спостереження було виявлене різке збільшення застосування серцево-легеневої реанімації сторонніми спостерігачами (94,7% за останній період vs 34,9% на першій стадії) та використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів (28,8 і 1,6% відповідно).

Серед 54,4% випадків зупинки серця, що виникли у спортивних закладах, рівень серцево-легеневої реанімації досяг 97,9% за останні два роки порівняно із 50% на початку дослідження. Використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів досягло 34,9% протягом останнього періоду дослідження порівняно із 3,1% спочатку. Загальна виживаність після виписки з лікарні становила 66,7% за останній 2-річний період, тоді як у перший період – 23,8%. Дослідники переконані, що ключем до поліпшення виживаності після раптової зупинки серця,

пов'язаної зі спортом, є обізнаність, і клініцисти можуть зіграти певну роль, інформуючи пацієнтів про те, як розпізнати раптову зупинку серця та як зарадити, якщо вона станеться на очах. Своєю чергою люди мають знати, що при появі болю або дискомфорту в грудях слід звернутися до лікаря, перш ніж відновити заняття спортом.

За матеріалами www.medscape.com

Спеціальні перекуси знижують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Нове рандомізоване перехресне дослідження показує, що люди, які вживали спеціально розроблені перекуси з високим вмістом певних інгредієнтів, як-от клітковина, фітостерини та антиоксиданти, знижували рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) навіть за відсутності інших змін у режимі харчування або способі життя.

Дослідники із клініки Мейо (США) рандомізували 54 дорослих для вживання спеціально розроблених перекусів або звичайних снєків із продуктового магазину, які були подібними за калорійністю та складом. Учасників було проінструктовано вживати перекуси двічі на день на заміну того, що вони звикли їсти зазвичай, і не вносити інших змін у дієту чи спосіб життя. Жоден із пацієнтів не отримував статини ані до, ані під час періоду дослідження. Через перші чотири тижні настала 4-тижнева пауза, після чого початкова контрольна група перейшла на спеціально розроблені перекуси, тоді як експериментальна група почала отримувати звичайні снєки.

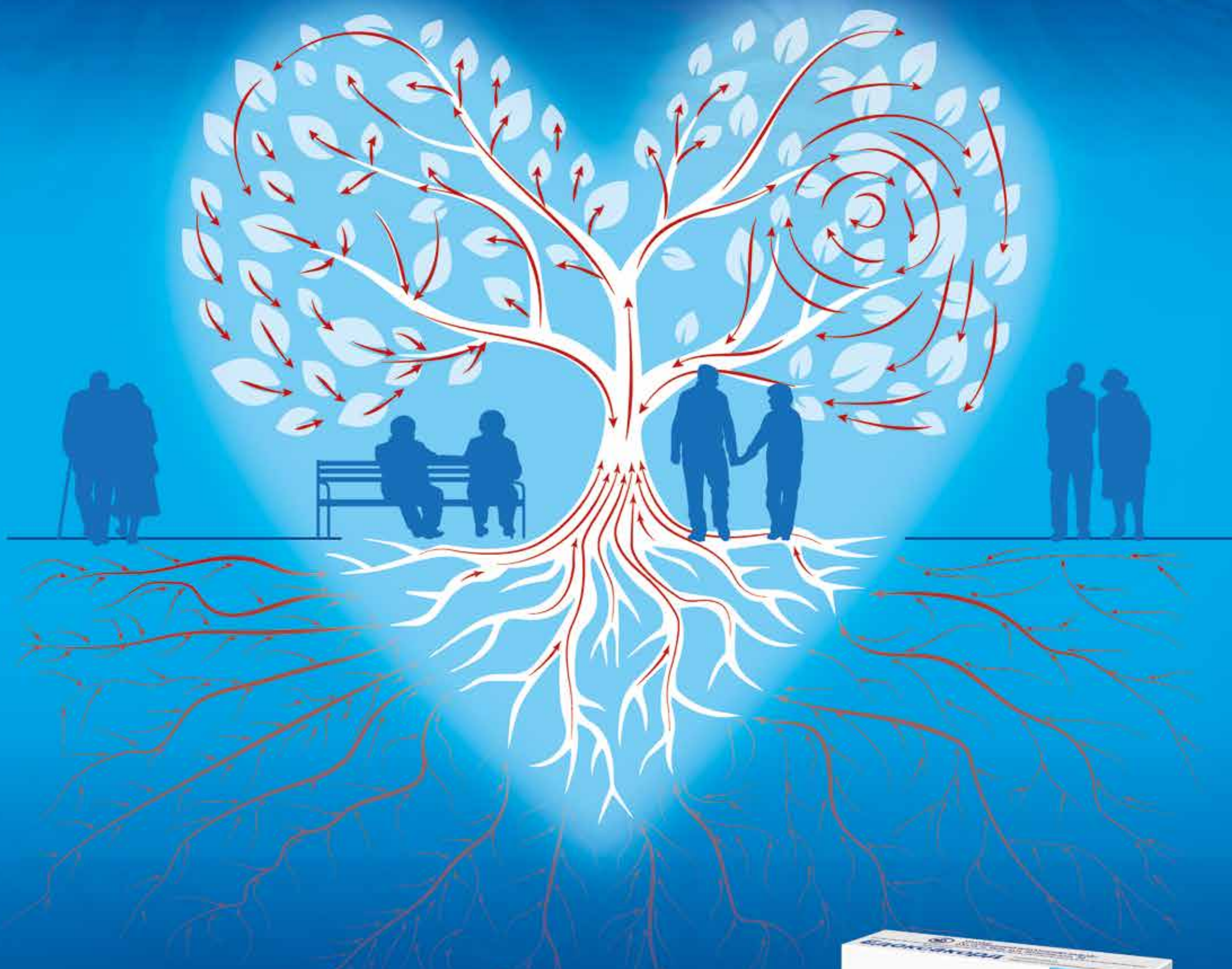
Рівень ХС ЛПНЩ знизився майже на 9%, а загального ХС – на 5% у тих, хто отримував «лікувальні» перекуси, порівняно з тими, хто вживав звичайні продукти. При цьому деякі учасники зазнали зниження рівня ХС ЛПНЩ на понад 20%. Як зазначив провідний автор дослідження, консультант Відділу профілактичної кардіології Департаменту серцево-судинної медицини клініки Мейо Стівен Копецький, ґрунтуючись на результатах дослідження, можна дійти висновків, що підхід «їжа як ліки» розширює можливості для медичних працівників і пацієнтів. Адже чимало осіб, які або не бажають, або не мають нагоди приймати статини, можуть керувати своєю гіперліпемією за допомогою реалістичних втручань на основі їжі.

За матеріалами www.medscape.com

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



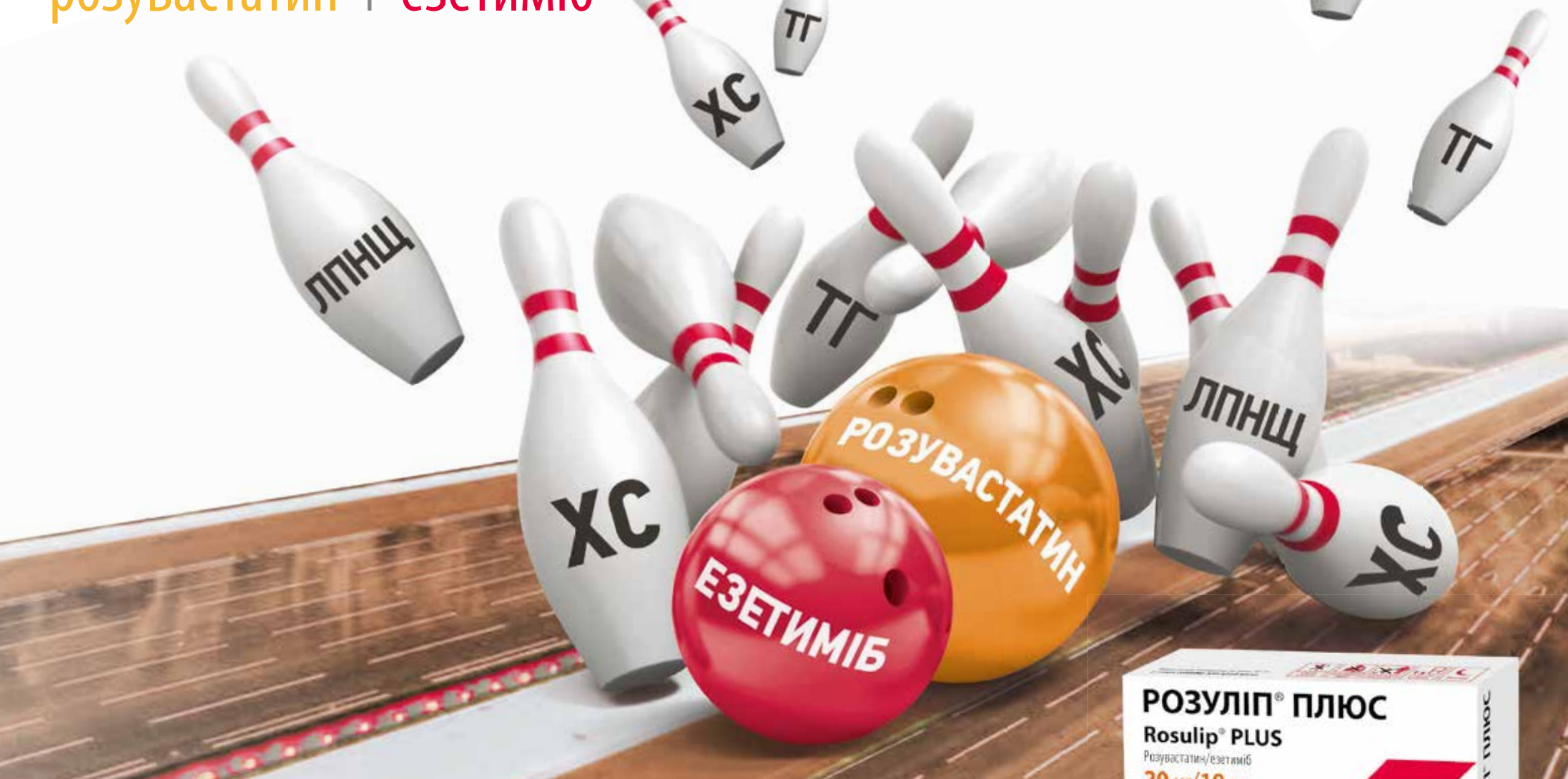
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник, АТ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



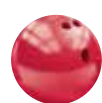
КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



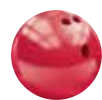
ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



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. 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 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 ЕПС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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

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

